

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

14014

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-6724

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 215/38, ~~A61K 14/35~~, A61K 31/47, A61K 31/43
A61P 29/00.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 25 ENE. 2006

OK

PETITORIO



GOBERNACIÓN Y SERVICIOS
 Radicación: 2006-02-28 15:31:16
 Fecha (PDI): 2006-02-28 15:31:16
 Inmate: 011 PCT-PALENT 2006 FASE NAC 411 PDI/PALENT
 Dependencia: 2006 DIVISION DE MARCA COMERCIAL

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-28

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 86 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcoo@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 8ª, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcoo@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: FORD, Rhodan; THOMPSON, Toby y WILLIS, Paul.

Dirección: AstraZeneca R & D Charnwood, Delamall Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001144

Fecha: 21/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/009988 A1

Fecha: 03/02/06

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 215/38, A61K 31/435, A61K 31/47, A61P 29/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

28/07/03

(31) Número de Solicitud

0302139-1

⑨

Comprobante de Pago No. 06-3.988

Fecha: 19-01-06

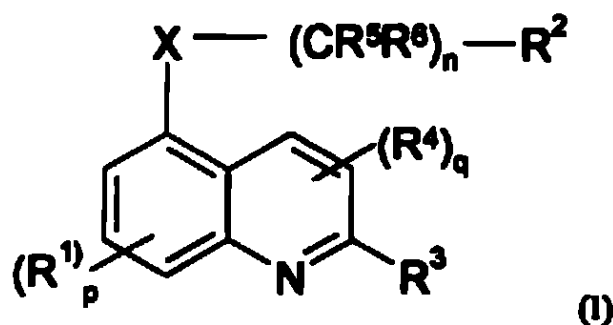
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: [Firma]

C.C. 38.890.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 803174089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 0000524 UNOGEN00

Folios: 126

Fecha 0000: 2006-01-25 15:21:32

Tamaño : 011 500-001540 378 FOLIOS 40: PRESENTAR

Dependencia: 0000 DIVISION DE MARCA Y DENOMINACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,960
FECHA : ENERO 19 DE 2006

33333 CONSIGNACION 33333

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLINERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,872,240.00

33333 RECEPITO 33333

CANT. CONTABILIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50095-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE JB	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
desculpas, enmiendas, inlar al alconce de los
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
son competentes, pudiendo transar, someter a
arbitros, desistir, perorar, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

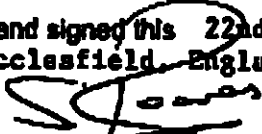
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1 of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of them
appointed, are especially empowered to represent us
before the administrative, judicial or police authorities
of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps for
the said end; to file petitions, declarations, claims,
recourses and withdrawals, to draw up specifications;
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions; file cancellations
total or partially waive registrations, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and additionally we authorize said
agents to act on our behalf, as complainants as well
as defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal
and, in short, with all such further powers as may be
required, and we hereby declare from now on as valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and or any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Västtra Mälarehamnen 9, SE-151
85 Sodertälje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

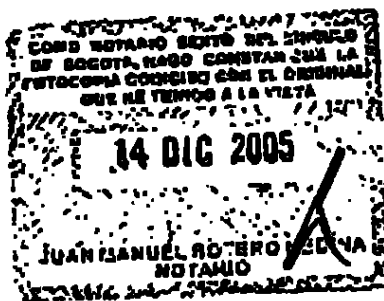
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

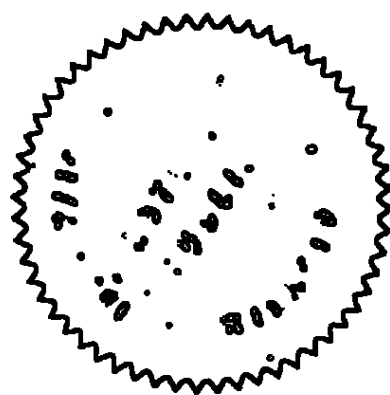
On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Västtra Mälarehamnen 9, SE-151 85 Sodertälje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsing
Notary Public
Wilkes-Barre
Pennsylvania
England



APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Hailg Elserdjian
a été signé par

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

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

5. at London/Londres
Certified/Attesté
6. the/dle 02 August 2004

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

8. Number/num No G479981

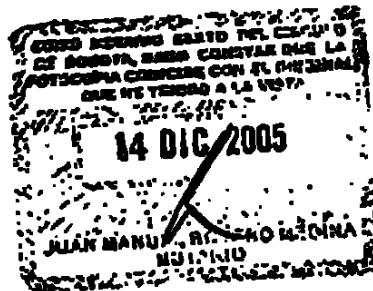
9. Stamp/
timbre.

10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only certifies that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

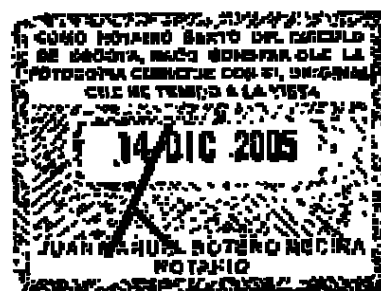


TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-08-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la. Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES



Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra


MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 M.JUSTICIA

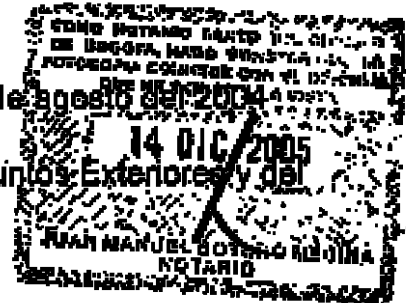
APOSTILLA

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

1. Pais: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por John Halg Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

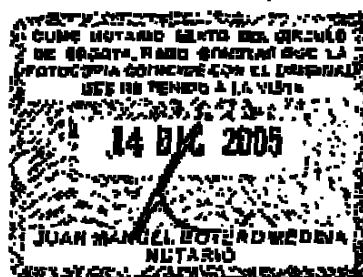
5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald



Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martina Lucia Arce Negras
MARTHA LUCIA ARCE NEGAS M.
TRADUCCIONAL E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1325/98 MEXICO

Martinez, Domingo



Expediente No		06 006724	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1.	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Un sobre que contiene Arte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

A. CLASIFICACIÓN DE MATERIA

IPC 7: C07D 213/38, C07D 213/48, C07D 403/04, A61K 31/47, A61K 31/4709,
A61K 31/497, A61P 9/10, A61P 11/00 A61P 29/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO-clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, bases técnicas usadas)

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ, STN-CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 5804588 A (DYKE ET AL), Septiembre 8, 1998 (08.09.1998), fórmula I	1-21
X	S D. Sharma Usha Mehra, S B Pandhi, JPS Khurana, Estudios de Beta-lactamas fusionadas: Síntesis y Actividad antibacteriana de algunas piridil/quinolil-2- azetidinas Indian Journal of Chemistry, vol. 27B, Mayo 1998, páginas 494-497, compuesto VI	1-21
A	Tiziana Modena Ida Genta, Marco Mazza, "Crecimiento de Plantas, Actividades reguladoras de los ácidos 2-[2- (Arlamino)-2-oxoetil] benzoicos" IL FARMACO, Vol. 48, No. 4, 1993, páginas 567-572, tablas I-III	1-21

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'I' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de una citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una reivindicación oral, una exhibición u otras razones

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para amender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

16 de Noviembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

17-11-2004

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

Funcionario autorizado

FERNANDO FARIETA/BS
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documentos, con indicación, donde sea apropiada, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0501656 A2 (SANKYO COMPANY LIMITED), Septiembre 2, 1992 (02.09.1992), fórmula I -----	1-21
A	EP 0940391 A2 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACELITICI S.P.A.), Septiembre 8, 1999 (08.09.1999), fórmula I -----	1-21
A	WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), Junio 5, 1997 (05.06.97), fórmula I ----- -----	1-21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

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

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 20-21

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

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

Casilla II.1

Las reivindicaciones 20-21 se relacionan con métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o mediante métodos de terapia/diagnóstico practicados sobre el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo se ha ejecutado una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda se ha basado en los supuestos efectos de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2004/001144

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5804588 A	02/09/1998	AU 722472 B	03/08/2000
		AU 722662 B	10/08/2000
		AU 2905897 A	09/12/1997
		AU 2905997 A	09/12/1997
		BR 9709015 A	03/08/1999
		BR 9709105 A	03/08/1999
		CA 2252501 A	27/11/1997
		CA 2252531 A	27/11/1997
		CN 1219131 A	09/06/1999
		CN 1219168 A	09/06/1999
		CZ 9803651 A	17/03/1999
		EP 0912519 A	05/05/1999
		EP 0952832 A	03/11/1999
		GB 9610506 D	00/00/0000
		IL 126557 A	12/09/2002
		JP 2000510865 T	22/08/2000
		JP 2000510866 T	22/08/2000
		NO 312099 B	18/03/2002
		NO 985376 A	19/11/1998
		NZ 332341 A	26/05/2000
		PL 329922 A	26/04/1999
		RU 2170730 C	20/07/2001
		SK 160598 A	10/12/1999
		SK 283162 B	04/03/2003
		TR 9802385 T	00/00/0000
		US 5834485 A	10/11/1998
		WO 9744036 A	27/11/1997
		WO 9744322 A	27/11/1997
		ZA 9704373 A	20/05/1998
		ZA 9704374 A	20/05/1998
		GB 9623234 D	00/00/0000
		GB 9626883 D	00/00/0000
		GB 9708072 D	00/00/0000
EP 0501656 A2	02/09/1992	SE 0501656 T3	
		AT 148098 T	15/02/1997
		CA 2061557 A	22/08/1992
		CN 1036064 B	08/10/1997
		CN 1064273 A	09/09/1992
		CZ 9200500 A	17/03/1993
		DE 69216873 D,T	21/08/1997
		DK 501656 T	21/07/1997
		ES 2099206 T	16/05/1997
		GR 3022594 T	31/05/1997
		HK 1005722 A	00/00/0000
		HU 64012 A	29/11/1993
		HU 9200579 D	00/00/0000
		IE 920538 A	26/08/1992
		JP 2561809 Y	04/02/1998
		JP 4117860 U	21/10/1992
		JP 5112515 A	07/05/1993
		RU 2042663 C	27/08/1995
		US 5614521 A	25/03/1997
		US 5643925 A	01/07/1997

124 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0940391 A2 08/09/1999	SI	804419 T	00/00/0000
	AP	578 A	26/03/1997
	AP	9500745 D	00/00/0000
	AT	246677 T	15/08/2003
	AT	273959 T	15/09/2004
	AU	699319 B	03/12/1998
	AU	1216299 A	25/03/1999
	AU	2616495 A	21/12/1995
	BG	64004 B	30/09/2003
	BG	101008 A	29/08/1997
	BG	103181 A	30/09/1999
	BR	9507788 A	23/09/1997
	CA	2191352 A,C	07/12/1995
	CA	2257662 A	07/12/1995
	CN	1092642 B	16/10/2002
	CN	1156451 A	06/08/1997
	CN	1276211 A	13/12/2000
	CN	1428145 A	09/07/2003
	CZ	291476 B	12/03/2003
	CZ	9603470 A	15/10/1997
	DE	69531458 D,T	05/08/2004
	DE	69533408 D	00/00/0000
	DK	804419 T	24/11/2003
	EP	0804419 A,B	05/11/1997
	SE	0804419 T3	
	ES	2204952 T	01/05/2004
	FI	964712 A	23/01/1997
	FI	990268 A	10/02/1999
	HK	1003884 A	00/00/0000
	HU	76286 A	28/07/1997
	HU	9603262 D	00/00/0000
	HU	9900343 D	00/00/0000
	IL	113844 D	00/00/0000
	IL	126806 D	00/00/0000
	IL	128220 D	00/00/0000
	IL	139301 D	00/00/0000
	IT	M1941099 A	27/11/1995
	JP	10500697 T	20/01/1998
	JP	2000026314 A	25/01/2000
	JP	2002179594 A	26/06/2002
	MA	23560 A	00/00/0000
	NO	307783 B	29/06/2000
	NO	969036 A	24/01/1997
	NO	991813 A	24/01/1997
	NZ	287442 A	27/05/1998
	NZ	329979 A	28/07/2000
	OA	10592 A	27/08/2002
	PL	186075 B	31/10/2003
	PL	186665 B	27/02/2004
	PL	317381 A	01/04/1997
	PT	804419 T	31/12/2003
	RO	114445 A,B	30/04/1999
	RU	2155754 C	10/09/2000
	SK	4799 A	11/06/1999
	SK	151496 A	09/07/1997

15 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes 30/10/2004

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2004/001144

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0940391 A2	08/09/1999	SK 282721 B SK 282722 B TW 427977 B TW 533199 B US 5811553 A US 6608083 B US 20030236281 A WO 9532948 A ZA 9504269 A IT 237026 Y IT 1293558 B IT MI950494 A,U,V	06/11/2002 06/11/2002 00/00/0000 00/00/0000 22/09/1998 19/08/2003 25/12/2003 07/12/1995 14/05/1996 31/08/2000 01/03/1999 16/09/1996
WO 9719926 A1	05/06/1997	AP 9801238 D AU 1031897 A BG 102557 A BR 9611757 A CA 2238328 A CN 1207729 A CZ 9801580 A EA 1771 B EP 1019377 A HU 9901016 A IL 124418 D IT 1276171 B IT MI952462 A JP 2000513325 T MA 24011 A NO 311213 B NO 982333 A OA 11011 A PL 326928 A SK 66898 A TR 9800883 T TW 409123 B US 20020068827 A ZA 9609812 A ID 16747 A IT 1307330 B IT MI961688 A NZ 323388 A	00/00/0000 19/06/1997 31/03/1999 06/04/1999 05/06/1997 10/02/1999 14/10/1998 00/00/0000 19/07/2000 28/03/2000 00/00/0000 27/10/1997 26/05/1997 10/10/2000 09/00/0000 29/10/2001 22/07/1998 06/03/2003 09/11/1998 02/12/1998 00/00/0000 00/00/0000 06/06/2002 22/05/1998 00/00/0000 30/10/2001 02/02/1998 28/01/2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 215/38, C07D 215/48, C07D 403/04, A61K 31/47, A61K 31/4709,
A61K 31/497, A61P 9/10, A61P 11/00 A61P 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

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

SE,OK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, STN-CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.	Relevant to claim No.
X	US 5804568 A (DYKE ET AL), 8. Sept 1998 (08.09.1998), formula I	1-21
X	S D. Sharma, Usha Mehra, S.B Pandhi, JPS Khurana, Studies of Fused Beta-Lactams: Synthesis & Antibacterial Activity of Some Pyridyl/Quinoly-2-azetidinones, Indian Journal of Chemistry, Vol. 27B, May 1998, pages 494-497, compound VI	1-21
A	Tiziana Modena, Ida Genta, Marco Mazza, "Plant Growth Regulating Activities of 2-[2-(Arylamino)-2-oxoethyl]benzoic acids", IL FARMACO, Vol. 48, No. 4, 1993, pages 567-572, tables I-III	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family articles.

* Special categories of cited documents	* Late documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, not cited to understand the principle or theory underlying the invention
* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* "X" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
* "C" earlier application or patent not published on or after the international filing date	* "Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, even combinations being obvious to a person skilled in the art
* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) for which it is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)	* "A" document member of the same patent family
* "O" document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date (where)	

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 November 2004	17-11-2004
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer FERNANDO FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 23 00

Form PCT/ISA/210 (published sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001144

C (Continued). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0501656 A2 (SANKYO COMPANY LIMITED), 2 Sept 1992 (02.09.1992), formula I --	1-21
A	EP 0940391 A2 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.P.A.), 8 Sept 1999 (08.09.1999), formula I --	1-21
A	WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 5 June 1997 (05.06.1997), formula I -- -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001144

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that an meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001144

Box II.1

Claims 20-21 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/001144

US	5804568	A	08/09/1998	AU	722472	B	03/08/2000
				AU	722662	B	10/08/2000
				AU	2905897	A	09/12/1997
				AU	2905997	A	09/12/1997
				BR	9709015	A	03/08/1999
				BR	9709105	A	03/08/1999
				CA	2252501	A	27/11/1997
				CA	2252531	A	27/11/1997
				CN	1219131	A	09/06/1999
				CN	1219168	A	09/06/1999
				CZ	9803651	A	17/03/1999
				EP	0912519	A	06/05/1999
				EP	0952832	A	03/11/1999
				GB	9610506	D	00/00/0000
				IL	126557	A	12/09/2002
				JP	2000510865	T	22/08/2000
				JP	2000510866	T	22/08/2000
				NO	312099	B	18/03/2002
				NO	985376	A	19/11/1998
				NZ	332341	A	26/05/2000
				PL	329922	A	26/04/1999
				RU	2170730	C	20/07/2001
				SK	160598	A	10/12/1999
				SK	283162	B	04/03/2003
				TR	9802385	T	00/00/0000
				US	5834485	A	10/11/1998
				WO	9744036	A	27/11/1997
				WO	9744322	A	27/11/1997
				ZA	9704373	A	20/05/1998
				ZA	9704374	A	20/05/1998
				GB	9623234	D	00/00/0000
				GB	9626883	D	00/00/0000
				GB	9708072	D	00/00/0000
EP	0501656	A2	02/09/1992	SE	0501656	T3	
				AT	148098	T	15/02/1997
				CA	2061557	A	22/08/1992
				CN	1036064	B	08/10/1997
				CN	1064273	A	09/09/1992
				CZ	9200500	A	17/03/1993
				DE	69216873	D,T	21/08/1997
				DK	501656	T	21/07/1997
				ES	2099206	T	16/05/1997
				GR	3022594	T	31/05/1997
				HK	1005722	A	00/00/0000
				HU	64012	A	29/11/1993
				HU	9200579	D	00/00/0000
				IE	920538	A	26/08/1992
				JP	2561809	Y	04/02/1998
				JP	4117560	U	21/10/1992
				JP	5112515	A	07/05/1993
				RU	2042663	C	27/08/1995
				US	5614521	A	25/03/1997
				US	5643925	A	01/07/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/001144

EP	0940391	A2	08/09/1999	SI	804419	T	00/00/0000
				AP	578	A	26/03/1997
				AP	9500745	D	00/00/0000
				AT	246677	T	15/08/2003
				AT	273959	T	15/09/2004
				AU	699319	B	03/12/1998
				AU	1216299	A	25/03/1999
				AU	2616495	A	21/12/1995
				BG	64004	B	30/09/2003
				BG	101008	A	29/08/1997
				BG	103181	A	30/09/1999
				BR	9507788	A	23/09/1997
				CA	2191352	A,C	07/12/1995
				CA	2257662	A	07/12/1995
				CN	1092642	B	16/10/2002
				CN	1156451	A	06/08/1997
				CN	1276211	A	13/12/2000
				CN	1428145	A	09/07/2003
				CZ	291476	B	12/03/2003
				CZ	9603470	A	15/10/1997
				DE	69531458	D,T	05/08/2004
				DE	69533408	D	00/00/0000
				DK	804419	T	24/11/2003
				EP	0804419	A,B	05/11/1997
				SE	0804419	T3	
				ES	2204952	T	01/05/2004
				FI	564712	A	23/01/1997
				FI	990268	A	10/02/1999
				HK	1003884	A	00/00/0000
				HU	76286	A	28/07/1997
				HU	9603202	D	00/00/0000
				HU	9900343	D	00/00/0000
				IL	113844	D	00/00/0000
				IL	126806	D	00/00/0000
				IL	128220	D	00/00/0000
				IL	139301	D	00/00/0000
				IT	MI941099	A	27/11/1995
				JP	10500697	T	20/01/1998
				JP	2000026314	A	25/01/2000
				JP	2002179594	A	26/06/2002
				MA	23560	A	00/00/0000
				NO	307783	B	29/05/2000
				NO	065036	A	24/01/1997
				NO	991813	A	24/01/1997
				NZ	287442	A	27/05/1998
				NZ	329979	A	28/07/2000
				OA	10592	A	27/08/2002
				PL	186075	B	31/10/2003
				PL	186665	B	27/02/2004
				PL	317381	A	01/04/1997
				PT	804419	T	31/12/2003
				RO	114445	A,B	30/04/1999
				RU	2155754	C	10/09/2000
				SK	4799	A	11/06/1999
				SK	151496	A	09/07/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

30/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/001144

EP	0940391	A2	08/09/1999	SK	282721	B	06/11/2002
				SK	282722	B	06/11/2002
				TM	427977	B	00/00/0000
				TM	533199	B	00/00/0000
				US	5811553	A	22/09/1998
				US	6608003	B	19/08/2003
				US	20030236281	A	25/12/2003
				WO	9532948	A	07/12/1995
				ZA	9504269	A	14/05/1996
				IT	297026	Y	31/08/2000
				IT	1293558	B	01/03/1997
				IT	MI050494	A,U,V	16/09/1996
WO	9719026	A1	06/06/1997	AP	9801298	D	00/00/0000
				AU	1031897	A	19/06/1997
				BE	102557	A	31/03/1999
				BR	9611757	A	06/04/1999
				CA	2238328	A	05/06/1997
				CN	1207729	A	10/02/1999
				CZ	9601580	A	14/10/1998
				EA	1771	B	00/00/0000
				EP	1619377	A	13/07/2000
				HU	9301016	A	28/03/2000
				IL	124418	D	00/00/0000
				IT	1276171	B	27/10/1997
				IT	MI952462	A	26/05/1997
				JP	2000513325	T	10/10/2000
				MA	24011	A	00/00/0000
				NO	311213	B	29/10/2001
				NO	982333	A	22/07/1998
				OA	11011	A	06/03/2003
				PL	326028	A	09/11/1998
				SK	66898	A	02/12/1998
				TR	9800883	T	00/00/0000
				TM	409173	B	00/00/0000
				US	20020068827	A	08/06/2002
				ZA	9609811	A	22/05/1998
				ID	16747	A	00/00/0000
				IT	1307330	B	30/10/2001
				IT	MI961668	A	02/02/1998
				NZ	323988	A	28/01/2000

(13) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 3 de 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/009968 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 215/38,
215/48, 403/04, A61K 31/47, 31/4709, 31/497, A61P
9/10, 1/00, 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/SI2004/001144

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 21 de 2004 (21.07.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

03/0139-1

Julio 28 de 2003 (28.07.2003)

SE

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

(72) Inventores:

(73) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente): FOMLA, Shannon [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Halesworth Road, Loughborough, Leicestershire LE11 3XH (GB); THOMPSON, Toby [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Halesworth Road, Loughborough, Leicestershire LE11 3XH (GB); WILLIS, Paul [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Halesworth Road, Loughborough, Leicestershire LE11 3XH (GB).

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Países Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SI, SK, SL, SR, SE, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Países Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): ARIPPO (RW, TH, GM, KG, LS, MW, MY, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones según la Regla 4.17:

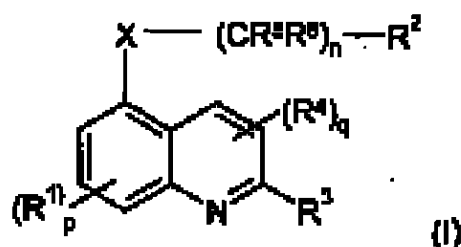
- en relación a la facultad del solicitante para apelar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones: AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SI, SK, SL, SR, SE, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, VC, VN, ZA, ZM, ZW. Patente: ARIPPO (RW, GM, KG, LS, MW, MY, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicación:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los efectos de esta forma y otras abreviaturas, referirse a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada solicitud regular de la Oficina PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA"



(57) Resumen: La invención provee compuestos de fórmula (I) en donde n, p, q, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la descripción; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
3 February 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/009968 A1

(51) International Patent Classification: C07D 315/38,
215A9, 403/04, A61K 31/47, 31/4709, 31/497, A61P
9/10, 11/00, 29/00

KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SI2004/001144

(22) International Filing Date: 21 July 2004 (21.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 28 July 2003 (28.07.2003) SI
0302139-1

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

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB (SWE); S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): FORD, Rhonda
[GB/KB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
THOMPSON, Toby [GB/KB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leices-
tershire LE11 5RH (GB). WILLIS, Paul [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AF, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE,

Declaration under Rule 4.17:

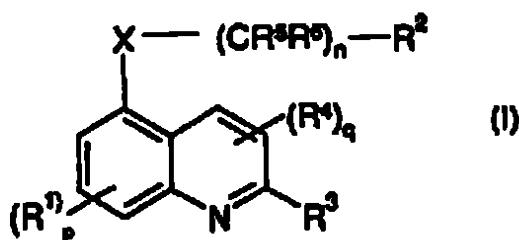
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SL, SI, 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, GR, GU, IE,
IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI,
SN, TD, TG).

*Published:

— with international search report

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: QUINOLINE DERIVATES AND THEIR USE IN THERAPY

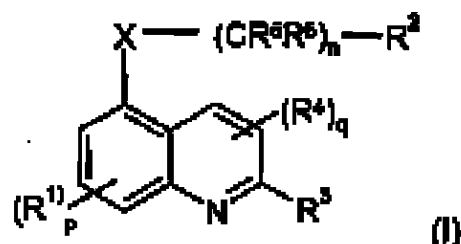


DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA

RESUMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención provee compuestos de formula



10 en donde n, p, q, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la descripción; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

15

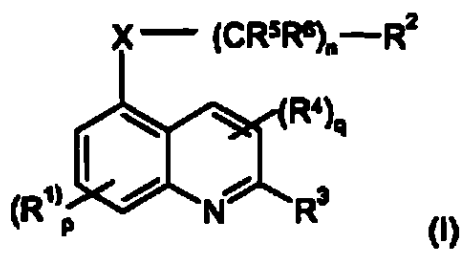
DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA

La presente invención está relacionada con ciertos derivados de heteroarilo amida, a los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

El receptor P2X₇ (antes conocido como el receptor P2Z), que es un canal de ión de compuerta en función de ligando, está presente en una variedad de tipos de células, ampliamente conocidos por estar involucrados en los procesos inflamatorios/inmunes, específicamente, macrófagos, camatoblastos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X₇ mediante los nucleótidos extracelulares, en particular adenosin trifosfato, conduce a la liberación de interleucina-1β (IL-1β) y a la formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (camatoblastos) y proliferación (células T), apoptosis y separación de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X₇ también están localizados en las células que presentan antígeno (APC), queratinocitos, células acinares salivares (células parótidas), hepactos y células mesangiales.

Sería deseable hacer compuestos efectivos como antagonistas del receptor P2X₇ para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, imunes o cardiovasculares, en las etiologías en las cuales el receptor P2X₇ puede jugar un papel.

La presente invención provee un compuesto de formula



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde

30

p es 0, 1 o 2;

21

2

cada R^1 representa independientemente halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_1-C_6 ;

5 X es $C(O)NH$ o $NHC(O)$;
 n es 1, 2, 3, 4 o 5;

 dentro de cada agrupamiento, CR^5R^6 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, fenilo o alquilo C_1-C_6 , o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 ;

10

R^2 representa un sistema de anillo insaturado de 4 a 10 miembros que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, $-COOR^{13}$, hidroxilo, $-NR^{14}R^{15}$, $-CONR^{16}R^{17}$, $-SO_2NR^{18}R^{19}$, $-NR^{20}SO_2R^{21}$, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 carbonilo, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 carbonilo, alcoxí C_1-C_6 carbonilo, hidroxialquilo C_1-C_6 y $-S(O)_m$ alquilo C_1-C_6 en donde m es 0, 1 o 2;

15

20

R^3 representa hidrógeno o un grupo $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$ o $-NR^7R^8$;
 q es 0, 1 o 2;

25 cada R^4 representa independientemente halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_1-C_6 ;

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 o un sistema de anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros saturado o insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el alquilo, cicloalquilo y sistema de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, hidroxialquilo C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^9R^{10}$, $-COOR^{22}$, $-CONR^{23}R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$ y ZR^{29} o

30

35

alternativamente, R^7 y R^8 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros saturado, que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y que comprende opcionalmente además un grupo de puente, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, hidroxialquilo C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $-NR^{11}R^{12}$, $-COOR^{29}$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-SO_2NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}SO_2R^{35}$, $Z'R^{60}$, $(CH_2)_{1-6}NR^{70}R^{71}$, SO_2R^{72} , $NR^{73}CONR^{74}SO_2R^{75}$ o $M(CH_2)_{1-6}COOR^{76}$, en donde M representa un enlace, O, S, SO, SO_2 , y un grupo $>NR^{77}$;

R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 carbonilo, alquenoilo C_2-C_7 o alquilo C_1-C_7 , estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, $-NR^{36}R^{37}$, $-COOR^{38}$, $-CONR^{39}R^{40}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, alcoxi C_1-C_6 carbonilo y un sistema de anillo de 3- a 10- miembros, saturado o insaturado que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo a su vez opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 , o

alternativamente, R^9 y R^{10} pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7-miembros que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de $-OR^{54}$, $-NR^{55}R^{56}$, $-(CH_2)_t-NR^{57}R^{58}$, en donde t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, $-COOR^{59}$, $-CONR^{60}R^{61}$, $-SO_2NR^{62}R^{63}$, $-NR^{64}SO_2R^{65}$, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, alcoxi C_1-C_6 carbonilo y $Z''R^{60}$;

R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 carbonilo, alcoxi C_1-C_6 carbonil, alquenoilo C_2-C_7 o alquilo C_1-C_7 , estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado de hidroxilo, $-NR^{46}R^{46}$, $-COOR^{47}$, $-CONR^{48}R^{48}$, $-SO_2NR^{50}R^{51}$, $-NR^{52}SO_2R^{53}$, $-NR^{66}C(O)R^{67}$, alcoxí C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 y alcoxí C_1-C_6 carbonilo;

- 5 Z , Z' y Z'' representan independientemente un enlace, O , S , SO , SO_2 , $>NR^{78}$, alquilenio C_{1-6} , o un grupo $-O(CH_2)_{1-6}$, $-NR^{79}(CH_2)_{1-6}$ o $-S(O)_p(CH_2)_{1-6}$, en donde p es 0, 1 o 2;

- 10 R^{68} , R^{69} y R^{70} representan independientemente tetrazolilo o un anillo heterocíclico de 5- a 6- miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo heterocíclico está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, $=O$, y $=S$, y cuyo anillo heterocíclico puede además estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, nitró, ciano,
- 15 $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , alcoxí C_{1-6} carbonilo, y un grupo alquilo C_{1-6} cuyo grupo alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno y hidroxilo;

- 20 R^{19} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxí C_1-C_6 ;

- 25 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxí C_1-C_6 ;

- 30 R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxí C_1-C_6 ;

- 35 R^{54} , R^{55} , R^{56} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , R^{66} y R^{67} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxí C_1-C_6 ; y

R^{70} , R^{71} , R^{72} , R^{73} , R^{74} , R^{75} , R^{76} , R^{77} , R^{78} y R^{79} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_1-C_6 ;

5 Con las condiciones que:

- (a) cuando X representa $NHC(O)$, p es 0, q es 0, n es 1 y R^3 , R^5 y R^6 representa cada uno independientemente hidrógeno, entonces R^2 es diferente de un grupo 2-carboxi-fenil; y
- 10 (b) cuando X representa $NHC(O)$, p es 0, q es 0, n es 2, R^3 representa hidrógeno y cada R^5 y R^6 representa independientemente hidrógeno, entonces R^2 es diferente de un grupo 3,4-diamino-fenilo o un grupo 5-metilo-2-furanilo; y
- 15 (c) cuando X representa $C(O)NH$, p es 0, q es 0, n es 2, R^3 representa hidrógeno y cada R^5 y R^6 representa independientemente hidrógeno, entonces R^2 es diferente de un grupo fenilo no sustituido, un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, o un grupo 2-metilo-1H-indol-3-ilo.

- 20 En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, un sustituyente alquilo o alquenilo, o una mitad alquilo o alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/mitades alquilo que contienen hasta 7 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, n-
- 25 hexilo y n-heptilo. Un sustituyente hidroxialquilo o hidroxialcoxi puede contener uno o más grupos hidroxilo, pero contiene preferiblemente uno o dos grupos hidroxilo. Cuando R^7 y R^8 (o R^9 y R^{10}) representan un heterociclo saturado de 4- a 7- miembros, se debe entender que el heterociclo no contendrá más de tres heteroátomos de anillo; el átomo de
- 30 anillo de nitrógeno al cual R^7 y R^8 (o R^9 y R^{10}) están unidos y opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando cualquiera de R^7 y R^8 representa un sistema de anillo heterocíclico de 3- a 10- miembros, saturado o insaturado, se debe entender que el sistema de anillo puede
- 35 tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Adicionalmente, un sistema de anillo insaturado estará parcialmente o totalmente insaturado. Los mismos comentarios aplican para el sistema de anillo de 3- a 10- miembros, saturado

o insaturado, en la definición de R^9/R^{10} . Igualmente, el sistema de anillo de 4- a 10- miembros insaturado en la definición de R^2 , puede estar totalmente o parcialmente insaturado.

- 5 Cada R^1 representa independientemente halógeno (e.g. cloro, fluor, bromo o yodo), o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, fluor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).
- 10

En una realización de la invención, p es 0 o p es 1 y R^1 representa halógeno, en particular cloro.

15

En una realización de la invención, n es 1, 2, 3 o 4. En otra realización, n es 1, 2 o 3. Ya en otra realización, n es 2.

20

Dentro de cada agrupación, CR^5R^6 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno (e.g. cloro, fluor, bromo o yodo), fenilo o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual están ambos unidos, forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente C_3-C_5 , (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

25

30

En una realización de la invención, R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_6 , o R^5 y R^6 junto con el átomo de carbono al cual ambos están unidos, forman un anillo cicloalquilo C_3-C_6 .

En otra realización de la invención, R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , en particular metilo.

35

R^2 representa un sistema de anillo insaturado de 4- a 10- miembros, preferiblemente 4- a 9- miembros, más preferiblemente 4- a 6- miembros, que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo (e.g. uno, dos,

tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), $-\text{COOR}^{13}$, hidroxilo, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. metilcarbonilo o etilcarbonilo), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. metilcarbonilo o etilcarbonilo), alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonilo, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, (e.g. $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) y $-\text{S}(\text{O})_m\text{alquiloC}_1\text{-C}_6$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_4$, en donde m es 0, 1 o 2 (e.g. metililo, etilo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo).

En R^2 , el sistema de anillo insaturado de 4- a 10- miembros pueda ser monocíclico o policíclico (e.g. bicíclico) y puede estar parcialmente o totalmente insaturado. Ejemplos de sistemas de anillo que se pueden usar incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirazolilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, triadiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo o prazinilo. Sistemas de anillo preferidos incluyen fenilo, furilo, tienilo y piridinilo.

En una realización de la invención, R^2 representa un anillo insaturado de 4-, 5- o 6- miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno, $-\text{COOR}^{13}$, hidroxilo, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-\text{S}(\text{O})_m\text{alquiloC}_1\text{-C}_4$, en donde m es 0, 1 o 2.

En otra realización de la invención, R^2 representa un anillo insaturado de 6- miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (particularmente cloro) y alcoxi C_1-C_4 (particularmente metoxi).

5

Cada R^4 representa independientemente halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

10

En una realización de la invención, q es 0 o q es 1, y R^4 representa halógeno, en particular cloro.

En una realización de la invención, R^3 representa un grupo $-R^7$, $-OR^7$, $-SR^7$ o $-NR^7R^8$.

20

En otra realización de la invención, R^3 representa hidrógeno o un grupo $-R^7$ o $-NR^7R^8$.

25

30

35

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , preferiblemente C_1-C_6 , (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo o n-decilo), cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente C_3-C_6 , (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o un sistema de anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3- a 10- miembros que comprende al menos un heteroátomo de anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando cada alquilo, cicloalquilo y sistema de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil C_1-C_6 ilo, preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metililo, etililo, n-propililo o n-butililo), hidroxialquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ o

-CH(OH)CH₃), hidroxicarboxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. -O-CH₂CH₂OH o -O-CH₂CH₂CH₂OH), alcoxi C₁-C₆, carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), cicloalquilo C₃-C₆, preferiblemente C₃-C₅, (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), -NR⁹R¹⁰, -COOR²², -CONR²³R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶, -NR²⁷SO₂R²⁸ y ZR²⁹.

Ejemplos de sistemas de anillo saturados o insaturados de 3- a 10- miembros R⁷ y R⁸, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (e.g. bicíclico), incluyen uno o más (en cualquier combinación) de pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, homopiperidinilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

En una realización de la invención, R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente C₁-C₆, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ tio, hidroxicarboxi C₁-C₆, hidroxicarboxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, -NR⁹R¹⁰, -COOR²², -CONR²³R²⁴, -SO₂NR²⁵R²⁶ y -NR²⁷SO₂R²⁸.

En una realización adicional, R⁷ y R⁸ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NR⁹R¹⁰.

Alternativamente, cuando R⁹ representa -NR⁷R⁸, R⁷ y R⁸ pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que contiene además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que comprende además opcionalmente un grupo de puente (e.g. pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homomorfolinilo o diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil C₁-C₆ tio, preferiblemente C₁-C₄,

(e.g. metilo, etilo, n-propilo o n-butilo), hidroalquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (e.g. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃), hidroalcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. -O-CH₂CH₂OH o -O-CH₂CH₂CH₂OH), alcoxi C₁-C₆ carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), cicloalquil C₃-C₆, preferiblemente C₃-C₆ (e.g. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), -NR¹¹R¹², -COOR²⁹, -CONR³⁰R³¹, -SO₂NR³²R³³, -NR³⁴SO₂R³⁵, ZR⁶⁸, (CH₂)₁₋₆NR⁷⁰R⁷¹, SO₂R⁷², NR⁷³CONR⁷⁴SO₂R⁷⁵ o M(CH₂)₁₋₆COOR⁷⁶ en donde M representa un enlace, O, S, SO, SO₂, y un grupo >NR⁷⁷.

10

En una realización de la invención, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que comprende además opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ tio, hidroalquilo C₁-C₄, hidroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆, -NR¹¹R¹², -COOR²⁹, -CONR³⁰R³¹, -SO₂NR³²R³³ y -NR³⁴SO₂R³⁵.

20 En otra realización, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que comprende además opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por -NR¹¹R¹².

25 R⁹ y R¹⁰ representa cada uno independientemente hidrógeno o grupo un alquil C₁-C₆ carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metilcarbonilo o etilcarbonilo), alqueno C₂-C₇ (e.g. etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, hex-1-enilo, hept-1-enilo o 2-metil-pent-2-enilo) o alquilo C₁-C₇, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo), estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, -NR³⁶R³⁷, -COOR³⁸, -CONR³⁹R⁴⁰, -SO₂NR⁴¹R⁴², -NR⁴³SO₂R⁴⁴, alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil C₁-C₆ tio, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metilo, etilo, n-propilo o n-butilo), alcoxi C₁-C₆ carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo) y un sistema de anillo saturado o insaturado de 3- a 10-

miembros que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) e hidroxialquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃).

Ejemplos de sistemas de anillo saturados o insaturados de 3- a 10- miembros, R⁹ y R¹⁰, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (e.g. bicíclicos), incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentanilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-ilo, pirazolilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, indolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Alternativamente, R⁹ y R¹⁰ pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (e.g. pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo), estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de -OR⁵⁴, -NR⁵⁵R⁵⁶, -(CH₂)_t-NR⁵⁷R⁵⁸, en donde t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, -COOR⁵⁹, -CONR⁶⁰R⁶¹, -SO₂NR⁶²R⁶³, -NR⁶⁴SO₂R⁶⁵, alcoxí C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquilC₁-C₆ilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metiltio, etiltio, n-propiltio o n-butiltio), alcoxiC₁-C₆carbonilo, preferiblemente C₁-C₄, (e.g. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo) y Z''R⁶⁰.

En una realización de la invención, R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente)

seleccionado de hidroxilo, $-NR^{36}R^{37}$, $-COOR^{38}$, $-CONR^{39}R^{40}$,
 $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$, alcoxí C₁-C₄, alquil C₁-C₄ tio,
 alcoxíC₁-C₄ carbonilo y un sistema de anillo saturado o insaturado de 5- a
 10- miembros que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo
 5 (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos independientemente)
 seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando a su vez el sistema de
 anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos
 sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno, hidroxilo,
 oxo, carboxilo, clavo, alquilo C₁-C₄ o hidroalquiloC₁-C₄.

10

En otra realización, R⁸ y R¹⁰ representa cada uno independientemente
 hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con al menos un
 sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionado
 de hidroxilo (e.g. metilo, etilo, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$).

15

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo
 alquilC₁-C₈carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (e.g. metilcarbonilo o
 etilcarbonilo), alcoxíC₁-C₈carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (e.g.
 metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), alqueno C₂-C₇ (e.g. etenilo, prop-1-enilo,
 20 prop-2-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, hex-1-enilo, hept-1-enilo o 2-metil-
 pent-2-enilo) o alquilo C₁-C₇, preferiblemente C₁-C₄ (e.g. metilo, etilo, n-
 propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-
 heptilo), estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un
 sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente)
 25 seleccionados de hidroxilo, $-NR^{45}R^{46}$, $-COOR^{47}$, $-CONR^{48}R^{49}$,
 $-SO_2NR^{50}R^{51}$, $-NR^{52}SO_2R^{53}$, $-NR^{54}C(O)R^{57}$, alcoxí C₁-C₈, preferiblemente
 C₁-C₄, (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquil C₁-C₈tio
 preferiblemente C₁-C₄ (e.g. metiltio, etiltio, n-propiltio o n-butiltio) y
 alcoxíC₁-C₈carbonilo, preferiblemente C₁-C₄ (e.g. metoxycarbonilo o
 30 etoxycarbonilo).

En una realización de la invención, R¹¹ y R¹² representan cada uno
 independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con
 al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente)
 35 seleccionados de hidroxilo, $-NR^{45}R^{46}$, $-COOR^{47}$, $-CONR^{48}R^{49}$, $-SO_2NR^{50}R^{51}$,
 $-NR^{52}SO_2R^{53}$, $-NR^{54}C(O)R^{57}$, alquilC₁-C₄amino, di-alquilC₁-C₄ amino,
 alcoxíC₁-C₄, alquilC₁-C₄tio y alcoxíC₁-C₄carbonilo.

En otra realización, R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo (e.g. metilo, etilo, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$).

Z , Z' y Z'' representan independientemente un enlace, O, S, SO, SO₂, $>NR^{78}$, alquilenoc₁₋₈, o un grupo $-O(CH_2)_{1-8}$, $-NR^{78}(CH_2)_{1-8}$ o $-S(O)_p(CH_2)_{1-8}$ en donde p es 0, 1 o 2.

En una realización de la invención Z , Z' y Z'' representan independientemente un enlace, O, $>NR^{78}$ o un grupo $-O(CH_2)_{1-8}$, preferiblemente un enlace.

R^{68} , R^{69} y R^{90} representan independientemente tetrazolilo o un anillo heterocíclico de 5- a 6- miembros, preferiblemente 5- miembros, que comprenda de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3 y más preferiblemente 2 a 3, heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo heterocíclico está sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, =O, y =S, y cuyo anillo heterocíclico puede además estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), nitró, ciano, $-SO_2$ alquiloc₁₋₈, alcoxic₁₋₈carbonilo, y un grupo alquiloc₁₋₈, preferiblemente C_{1-4} , cuyo grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) e hidroxilo.

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcohol C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 , (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

$R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}$ y R^{35} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

$R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}$ y R^{53} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

$R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}$ y R^{67} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

$R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}, R^{74}, R^{75}, R^{76}, R^{77}, R^{78}$ y R^{79} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxilo, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

En una realización de la invención:

p es 0 o 1;

R^1 representa halógeno;

X es C(O)NH NHC(O);

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

5 dentro de cada agrupación, CR⁵R⁶, R⁵ y R⁶ representan cada un
independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R² representa un sistema de anillo insaturado de 4- a 6- miembros que
puede comprender al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de
nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente
10 sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno alcoxil C₁-
C₆;

R³ representa hidrógeno o un grupo -R⁷ o -NR⁷R⁸;

q es 0;

15

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo
C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -NR⁹R¹⁰, o

alternativamente, R⁷ y R⁸ junto con el átomo nitrógeno al cual están
20 unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que
comprende además opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo, estando
el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por -NR¹¹R¹² o carboxilo;

R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo
25 C₁-C₄ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado
de hidroxilo; y

R¹¹ y R¹² representan cada uno independientemente hidrógeno o
alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente
30 seleccionado de hidroxilo.

En una realización adicional de la invención:

p es 0 o 1;

35

R¹ representa cloro;

X es C(O)NH o NHC(O);

n es 2;

dentro de cada agrupación, CR^5R^6 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

5 R^2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro y metoxi;

R^3 representa hidrógeno o un grupo $-R^7$ o $-NR^7R^8$,
q es 0;

10

R^7 y R^8 representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido por $-NR^9R^{10}$, o

15

alternativamente, R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual está unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que comprende además opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por $-NR^{11}R^{12}$ o carboxilo;

20

R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo; y

25

R^{11} y R^{12} representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula (I) es seleccionado de

30

6-Cloro-2-metil-N-[(2R)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida,

6-Cloro-2-metil-N-[(2S)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida,

35

(βR)-N-[6-Cloro-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida,

(βR)-*N*-(6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

6-Cloro-2-metil-*N*-(2-feniletil)-5-quinolincarboxamida,

5

(βR)-*N*-(6-Cloro-2-[3-(etilamino)propil]-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

10 (βR)-*N*-(6-Cloro-2-[3-[(3-hidroxi)propil]amino]propil]-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

3,4-Dicloro- α -metil-*N*-5-quinolinil-bencenopropanamida,

15 (βR)-*N*-(6-Cloro-2-[[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

2-Cloro-*N*-(6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-bencenopropanamida,

2,4-Dicloro-*N*-(6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-bencenopropanamida,

20

4-Cloro-*N*-(6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-bencenopropanamida,

(βR)-*N*-(2-[(3*S*)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

25

N-(6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-2-metoxi-bencenopropanamida,

(βR)-*N*-(6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(3-hidroxi)propil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

30

(βR)-*N*-(6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida,

N-(6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-bencenopropanamida,

35

N-[2-((3S)-3-Amino-1-pirrolidinil)-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-bencenopropanamida,

2-Cloro-N-[6-cloro-2-((3S)-3-((2-hidroxietyl)amino)-1-pirrolidinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

2-((3S)-3-Amino-1-pirrolidinil)-6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida,

6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-((3S)-3-((2-hidroxietyl)amino)-1-pirrolidinil)-5-quinolincarboxamida,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2,2-difeniletíl)amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-feniletíl)amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

6-Cloro-*N*-(2-(2-clorofenil)etil)-2-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxamida, y

5 Ácido 1-(6-Cloro-5-[[[2-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil)-4-piperidincarboxílico

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de formula (I)
10 incluyen sales de adición de ácido tales como metanosulfonato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, citrato, maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto, cuando el compuesto es suficientemente ácido, las sales adecuadas incluyen sales de base tales como una sal de metal de álcali por ejemplo sal de sodio, una sal de metal
15 alcalino térreo, por ejemplo calcio o magnesio, una sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina, morfolina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, procaina, dibencilamina, *N,N*-dibenciletilamina o amino ácidos, por ejemplo lisina. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones cargadas y la valencia de los cationes o aniones. Una sal
20 farmacéuticamente aceptable preferida es una sal de clorhidrato.

Ejemplos de compuestos de formula (I) y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos, incluyen:

25 6-Cloro-2-metil-*N*-[(2*R*)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida, clorhidrato,

6-Cloro-2-metil-*N*-[(2*S*)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida, clorhidrato,

30 (β*R*)-*N*-(6-Cloro-2-[metil[3-(metilamino)propil]amino]-5-quinolinil)-β-metil-bencenopropanamida ditrifluoroacetato,

(β*R*)-*N*-(6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil)-β-metil-bencenopropanamida,

35 6-Cloro-2-metil-*N*-(2-feniletil)-5-quinolincarboxamida,

(βR)-*N*-[6-Cloro-2-[3-(etilamino)propil]-5-quinolinil]- β -metil-
bencenopropanamida diclorhidrato,

5 (βR)-*N*-[6-Cloro-2-[3-[(3-hidroxi)propil]amino]propil]-5-quinolinil]- β -metil-
bencenopropanamida,

3,4-Dicloro- α -metil-*N*-5-quinolinil-bencenopropanamida,

10 (βR)-*N*-[6-Cloro-2-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-5-quinolinil]- β -metil-
bencenopropanamida diclorhidrato,

2-Cloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida
diclorhidrato,

15 2,4-Dicloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida
diclorhidrato,

4-Cloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida
diclorhidrato,

20

(βR)-*N*-[2-[(3*S*)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]- β -metil-
bencenopropanamida,

25

N-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-2-metoxi-bencenopropanamida,

(βR)-*N*-[6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(3-hidroxi)propil]amino]-1-pirrolidinil]-5-
quinolinil]- β -metil-bencenopropanamida,

30

(βR)-*N*-[6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-
 β -metil-bencenopropanamida, diclorhidrato,

N-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

35

N-[2-[(3*S*)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-
bencenopropanamida,

2-Cloro-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[(2-hidroxi)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

5 Ácido 1-[8-Cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico, sal de potasio,

2-[(3S)-3-Amino-1-pirrolidinil]-8-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida,

10 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3S)-3-[(2-hidroxi)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida,

15 Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

20 Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2,6-difenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico, acetato,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-fenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

25 Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

1-[6-Cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

30 Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

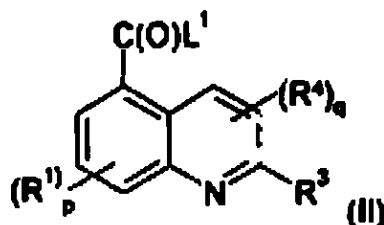
35 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxamida, y

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolín]-4-piperidincarboxílico.

- Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de estos, incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de estos también forman un aspecto de la presente invención.
- La presente invención también se extiende a profármacos adecuados de compuestos de fórmula (I), i.e. compuestos que son hidrolizados *in vivo* para formar los compuestos de fórmula (I). Así, por ejemplo cuando los compuestos de fórmula (I) incluyen un grupo carboxi, estos pueden estar en forma de ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados de fórmula (I) para grupos carboxi incluyen ésteres de alquilo C₁₋₈, por ejemplo metilo o etilo; ésteres de alcoxiC₁₋₈metilo, por ejemplo metoximetilo; ésteres de alcanoloxiC₁₋₈metilo, por ejemplo pivaloximetilo; ésteres de itálico; ésteres de cicloC₃₋₈alcoxicarboniloxialquiloC₁₋₈, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolan-2-ilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2-ilmetilo; ésteres de alcoxiC₁₋₈carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo; ésteres de aminocarbonilmetilo y versiones mono- o di- N-(alquiloC₁₋₈) de estos, por ejemplo ésteres de N,N-dimetilaminocarbonilmetilo y ésteres de N-etilaminocarbonilmetilo; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención. Un ester clivable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es clivado en el cuerpo humano o animal para producir el grupo hidroxí base. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxí incluyen ésteres de alcanolioC₁₋₈, por ejemplo ésteres de acetilo; y ésteres de bencilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con aminometilo o mono- o di- alquilC₁₋₈aminometilo N- sustituido, por ejemplo ésteres de 4-aminometilbencilo y ésteres de 4-N,N-dimetilaminometilbencilo. Amidas farmacéuticamente aceptables son igualmente hidrolizables *in-vivo* para producir el ácido base, e incluyen alquilC₁₋₈amidas tales como acetamida.

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, que comprende

- 5 (a) la reacción de un compuesto de fórmula

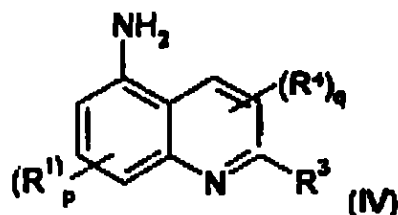


- 10 en donde L¹ representa un grupo saliente (e.g. hidroxilo o halógeno) y p, q, R¹, R³ y R⁴ son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



- 15 en donde n, R², R⁵ y R⁶ son como se definieron en la fórmula (I); o

- (b) la reacción de un compuesto de fórmula



20

en donde p, q, R¹, R³ y R⁴ son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



25

en donde L² representa un grupo saliente (e.g. hidroxilo o halógeno) y n, R², R⁵ y R⁶ son como se definieron en la fórmula (I); o

en donde L^4 es un grupo saliente (eg. trialkilestano, dialquilboro o zinc), seguido por la reacción con un compuesto de fórmula (XI), HNR^9R^{10} , en donde R^9 y R^{10} son como se definieron en la fórmula (I); o

- 5 (f) cuando R^3 representa un grupo R^7 , en donde R^7 es $-CH_2NR^9R^{10}$, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) como se definió en (c) anterior, con un compuesto de fórmula (X) como se definió en (e) anterior, seguido por una reacción de oxidación y luego por una reacción con un compuesto de fórmula (XI) como se definió en (e) anterior, bajo condiciones de
10 aminación reductiva; o

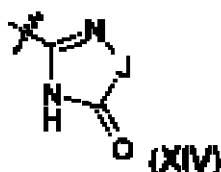
- (g) cuando R^3 representa un grupo R^7ZR^{8a} o NR^7R^8 , en donde R^7 y/o R^8 están sustituidos por un grupo $Z'R^{8b}$, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4- a 7-
15 miembros, sustituido por un grupo $Z'R^{8b}$, y R^{8a} o R^{8b} es tetrazolilo, la reacción de un grupo de fórmula (XII) o (XIII)



20

con un compuesto de fórmula GN_3 , en donde G es sodio, un trialkilsilio, un alkilestano o amonio, para producir un grupo de fórmula (I), en donde R^7 , R^8 , Z, Z' son como se definieron en la fórmula (I); o

- 25 (h) cuando R^3 representa un grupo R^7ZR^{8a} o NR^7R^8 , en donde R^7 y/o R^8 están sustituidos por un grupo $Z'R^{8b}$, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros sustituido por un grupo $Z'R^{8b}$, y R^{8a} o R^{8b} es un grupo de fórmula

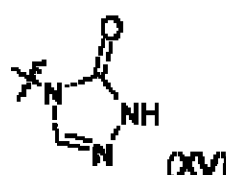


30

la reacción de un compuesto de fórmula XII o XIII, en donde XII o XIII son como se definieron en (g) anterior, con hidroxilamina, seguido por el

tratamiento con 1,1'-tiocarbonildiimidazol y tratamiento posterior con sílica, produce un grupo de fórmula (XIV), en donde J es S, la reacción alternativa de un compuesto de fórmula XII o XIII, en donde XII o XIII son como se definieron en (g) anterior, con hidroxilamina, seguido por el tratamiento con un cloroformato adecuado, produce un grupo de fórmula (XIV), en donde J es O; o

(i) cuando R^3 representa un grupo R^7ZR^8 o NR^7R^8 , en donde R^7 y/o R^8 están sustituidos por un grupo $Z'R^{89}$ o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros sustituido por un grupo $Z'R^{89}$, y R^{89} o R^{90} es



la reacción de un compuesto de fórmula XVI o XVII



con una fuente de fosgeno, seguido por el tratamiento con formil hidrazina y tratamiento posterior con base;

y opcionalmente después de llevar a cabo (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) o (i), uno o más de los siguientes:

- convertir compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto.

En los procesos (a) y (b), la reacción de acoplamiento se realiza convenientemente en un solvente orgánico como acetona, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona. Si L^1 o L^2 representan un

- grupo hidroxilo, puede ser necesario o deseable usar un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio (P₆BrOP). Si L¹ o L² son cloruro, tales compuestos pueden ser preparados convenientemente mediante el tratamiento del derivado de ácido carboxílico correspondiente bajo condiciones estándar (tal como tionil cloruro en diclorometano con *N,N*-dimetilformamida adicional) y usados en un solvente como acetona o diclorometano con una base adecuada como carbonato de potasio o trietilamina.
- 5 En el proceso (c) la reacción se puede realizar en u solvente orgánico tal como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidiona, y en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio, trietilamina o carbonato de potasio.
- 10 En el proceso (d), si el compuesto de formula (VI) reacciona con un compuesto de formula (VII), entonces la reacción se realiza convenientemente en un solvente orgánico como acetonitrilo, e.g. a temperatura ambiente (20°C), en presencia de bistrifenilfosfina cloruro paladio(0) catalítica, yoduro de cobre (I) y una base (e.g. trietilamina). La
- 20 reacción de hidrogenación posterior pueda usar gas de hidrógeno con un catalizador como rodio al 5% sobre carbono en un solvente, por ejemplo, acetato de etilo o etanol, y a una presión de 3 bar (3 x 10⁵ Pa).
- Alternativamente, si el compuesto de formula (VI) reacciona con un
- 25 compuesto de formula (IX), entonces se prefiere que el compuesto de formula (IX) sea pre-tratado mediante la reacción con un reactivo de hidrobtoración (e.g. 9-borabicyclo[3.3.1]nonano o catecolborano) en un solvente orgánico tal como dietil éter o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de, e.g. 0°C a 80°C, en particular de 60°C a 70°C, por
- 30 aproximadamente 2 a 3 horas. El compuesto pre-tratado reacciona entonces con el compuesto de formula (VI) en presencia de una base adecuada (e.g. hidróxido de sodio u ortofosfato de tri-potasio) y un catalizador de paladio (e.g. dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]paladio (II) diclorometano aducto, o tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)), típicamente a una
- 35 temperatura en el rango de 25°C a 90°C, particularmente de 60°C a 70°C, por aproximadamente 2 a 24 horas.

En el proceso (e), la reacción con el compuesto vinilo de fórmula (X) puede convenientemente llevarse a cabo en un solvente tal como *N,N*-dimetilformamida y en presencia de diclorobis(trifenilfosfina)paladio catalítica, a temperatura elevada, e.g. a aproximadamente 70°C. La
5 reacción de adición posterior con el compuesto de fórmula (XI) puede realizarse bajo condiciones ácidas o básicas, por ejemplo, en ácido acético en un solvente como metanol o isopropanol a temperatura elevada, e.g. a aproximadamente 100°C.

10

En el proceso (f), la reacción del compuesto vinilo de fórmula (X) puede realizarse mediante procedimientos análogos a los indicados en el párrafo anterior sobre el proceso (e). La reacción de oxidación posterior puede
15 realizarse bajo condiciones estándar, por ejemplo, usando ozono seguido por el tratamiento con dimetilsulfuro o trifenilfosfina en un solvente adecuado como diclorometano, o, usando tetróxido de osmio y peryodato de sodio en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano y agua. El paso de aminación reductiva puede realizarse convenientemente en presencia de un agente reductor, tal como clanooborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro o
20 borohidruro de sodio, en un solvente polar tal como metanol, etanol o diclorometano, ya sea solos o en combinación con ácido acético.

En el proceso (g), el compuesto de fórmula XII o XIII es tratado con un compuesto de fórmula GN_3 en un solvente (tal como tolueno, *N,N*-
25 dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidinona) opcionalmente en presencia de catalizador (tal como óxido de dibutilestano) a una temperatura en el rango de 70°C a 120°C.

En el proceso (h), el compuesto de fórmula XII o XIII, en donde XII o XIII se
30 definen como en (g) y $\text{J} = \text{O}$, es tratado con hidroxilamina en un solvente adecuado (tal como metanol o etanol) a una temperatura en el rango de 20°C a 130°C. El intermediario resultante es tratado con un cloroformato adecuado (tal como 2-etilhexilcloroformato) en un solvente adecuado (tal como xileno) y calentado a una temperatura en el rango de 70°C a 150°C
35 para dar los compuestos deseados de fórmula (I). Alternativamente, cuando $\text{J} = \text{S}$, el tratamiento del aducto de hidroxilamina con 1,1'-tiocarbonildimidazol

en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano) y la adición de sílice produce los compuestos deseados de formula (I).

En el proceso (i), el compuesto de formula XVI o XVII es tratado con fosgeno o un equivalente de fosgeno (tal como trifosgeno) en un solvente adecuado (tal como diclorometano) con una base adecuada (tal como trietilamina). El compuesto resultante es tratado además con formil hidrazina y el producto posteriormente tratado con una base (como hidróxido de potasio) en un solvente adecuado (como metanol) a una temperatura en el rango de 50°C a 130°C, para dar los compuestos deseados de formula (I).

Los compuestos de formulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII) están disponibles comercialmente, son conocidos en la literature, o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

Los compuestos de formula (I) se pueden convertir en compuestos adicionales de formula (I) usando procedimientos estándar. Por ejemplo, los compuestos de formula (I) en los cuales R¹ representa un átomo de halógeno se pueden convertir a un compuesto correspondiente de formula (I) en el cual R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, mediante la reacción con un reactivo de Grignard alquilo (e.g. bromuro de metil magnesio) en presencia de un catalizador como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloronickel (II) en un solvente como tetrahidrofurano.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermediarios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos de formula (I) puede involucrar, en diferentes etapas, la adición y remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de formula (I) anterior, se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato, o una sal de metal de álcali tal como sal de sodio o potasio. Se pueden preparar otras sales farmacéuticamente aceptables, así como profármacos, tales como ésteres farmacéuticamente aceptables y amidas farmacéuticamente aceptables usando métodos convencionales.

Los compuestos de la presente invención son ventajosos porque poseen actividad farmacológica. Por lo tanto, están indicados como farmacéuticos para uso en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, soriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonary obstructive crónica (COPD), hiperrespuesta de las vías aéreas, shock séptico, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn's, colitis ulcerativa, arterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, meningitis, osteoporosis, lesión por quemadura, enfermedad de corazón isquémica, ataque, venas varicosas, sarcoidosis, rinitis, dolor agudo y crónico, esclerosis múltiple, mieloma, pérdida de hueso asociada con malignidad y enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas del ojo tal como escleritis, epiescleritis, uveitis, síndrome de Sjogrens-queratoconjuntivitis, escleroqueratitis, neuritis óptica, retinopatía diabética, retinitis pigmentosa, y retinopatía inducida por antipalúdico. También son ventajosos en el tratamiento de enfermedades infecciosas, e.g. antrax, en particular enfermedad inflamatoria causada o exacerbada por toxinas bacterianas.

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió anteriormente para uso en terapia.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse concordantemente.

5

La invención provee además un método para efectuar inmunosupresión (e.g. en el tratamiento de artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedad de intestine irritable, arterosclerosis o soriasis), que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí antes, a un paciente.

La invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas (e.g. asma o COPD), que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, a un paciente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado. La dosis diaria del compuesto/sal/solvato de formula (I) ("ingrediente activo") puede estar en el rango de 0.001 mg/kg a 30 mg/kg.

25

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de estos se pueden usar por si solos, pero generalmente serán administrados en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula (I) ("ingrediente activo") está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, de ingrediente activo, y, de 1 a 99.95 %p, más preferiblemente de 30 a 99.90 %p, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

35

Así, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención puede ser administrada tópicamente (e.g. al pulmón y/o vías aéreas o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco; o sistémicamente, e.g. mediante administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente.

La invención se relaciona además con terapias de combinación para el tratamiento de cualquiera de artritis reumatoidea, osteoartritis, osteoporosis, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, COPD, asma, rinitis alérgica o cáncer, o las enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o ataque.

Para el tratamiento de artritis reumatoidea, los compuestos de la invención se pueden combinar con "agentes biológicos" tales como inhibidores TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (como Remicade, CDP-870 y Humira) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tal como Enbrel.reg.), antagonista del receptor IL-1 (como Anakinra) y trap IL-1, receptor IL-18, anti-IL-6 Ab, anti-CD20 Ab, anti-IL-15 Ab y CTLA4Ig.

Agentes adecuados a ser usados en combinación incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina. Los inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) y los de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINOD's) y los "agentes que

modifican la enfermedad" (DMARDs) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro oral o parenteral.

5 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leukotrieno, inhibidor de 5-lipoxygenasa (5-LO) o antagonista de proteína que activa la 5-lipoxygenasa (FLAP) seleccionado del grupo consisting de zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-
10 sustituida)-tiofen-2-alkilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butylfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de cianonaftaleno piridinil-2n sustituidos tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

15

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leukotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo consistente de las fenotiazin-3-onas como L-651,392; compuestos de amidino tales
20 como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarboximidamidas como BIII 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, vertlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

25 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un
30 compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H₁ antihistamínico incluyendo cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un
35 compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H₂ gasoprotector o los inhibidores de bomba de protón (tal como omeprazol).

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor α_1 - y α_2 , incluyendo propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirfenazina; y tiotropio.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenoreceptor β_1 - a β_4 incluyendo metaproterenol isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, y pirbuterol; o metilxantinas incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

20

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimiocina tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1);

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalada con efectos secundarios reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, y mometasona furoato.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con (a) inhibidores de tripsina; (b) antagonistas del factor de activación de plaqueta (PAF); (c) inhibidores de la enzima de conversión de interleucina (ICE); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de molécula de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de quinasa MAP; (h) inhibidores de deshidrogenasa fosfato glucosa-6; (i) antagonistas del receptor quinina-B₁ y B₂; (j) agentes anti-gota, e.g., colchicina; (k) inhibidores de oxidasa xantina, e.g., alopurinol; (l) agentes uricosúricos, e.g., probenecida, sulfinpirazona o benzbromarona; (m) secretagogos de hormona de crecimiento; (n) factor de crecimiento de transformación (TGFβ); (o) un factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (p) factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (q) factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (r) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de taquicina NK₁ y NK₂, seleccionado del grupo consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892; (u) inhibidores inducidos de sintasa de óxido nítrico (iNOS); o (v) molécula homóloga de receptor quimioatractor expresada en las células TH2 (antagonistas de CCR2).

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de matriz (MMPs), i.e., estromelisin, colagenasas, y gelatinasas, así como agreganasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11).

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen agentes anti-inflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas como

fenilbutazona, salicilatos como aspirina, inhibidores de sintasa de óxido nítrico (inhibidores iNOS), inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, y analgésicos donores de óxido nítrico que inhibe la ciclo-oxigenasa (CINOD's) (tales como paracetamol y tramadol),
5 agentes de ahorro de cartilago tales como diacerein, doxicilina y glucosamina, y terapias intra-articulares tales como corticoesteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación
10 con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). Agentes adecuados a ser usados incluyen sulfasalazina, 5-amino-salicilatos, tiopurinas, azatioprina y 6-mercaptopurina y corticoesteroides tales como budesonida.

15 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes anti-cáncer tales como endoestatina y angioestatina o fármacos citotóxicos tales como adriamicina, daunomicina, cis-platino, etoposida, taxol, taxoter e inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de
20 VegF, inhibidores de COX-2 y antimetabolitos tales como metotrexato, agentes antineoplásicos, especialmente fármacos antimicóticos incluyendo los alcaloides vinca tales como vinblastina y vincristina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación
25 con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos anti-sepsis como Valant.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del
30 canal de calcio, agentes de disminución de lípido tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores Ace, antagonistas del receptor de Angiotensina-2 e inhibidores de la agregación de plaquetas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en
35 combinación con agentes del CNS tales como antidepresivos (tal como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores

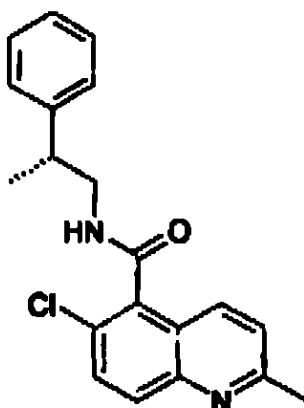
comp^P tales como Tasmar, inhibidores A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la síntasa de óxido nítrico neuronal), y fármacos anti Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofololína o metrifonato.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes de osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

La presente invención será ahora explicada mejor mediante la referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. En los ejemplos, los espectros de RMN fueron medidos sobre un Espectrómetro Varian Unity a una frecuencia de protón de 300 o 400 MHz. Los espectros de MS fueron medidos en un espectrómetro Agilent 1100 MSD G1946D o un espectrómetro Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A. Las separaciones de HPLC preparative se realizaron usando una columna Aguas Symmetry[®] o Xterra[®], usando 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso: acetonitrilo, 0.1% de amoníaco acuoso: acetonitrilo o 0.1% de acetato de amonio: acetonitrilo como eluyente. Las reacciones de microondas se realizaron en un microondas de modo simple CEM Discover.

Ejemplo 1

6-cloro-2-metil-N-[(2R)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida, clorhidrato



(a) Ácido 6-cloro-2-metil-5-quinolincarboxílico

Se agregó crotonaldeído (1.50 mL) gota a gota por un período de 1 hora a una mezcla de ácido 5-amino-2-clorobenzóico (1.72 g), sulfato ferroso heptahidratado (0.77 g), nitrobenzenosulfonato de sodio (1.23 g) y ácido clorhídrico concentrado (11 mL) a 95°C. La mezcla de reacción fue calentada por 15 minutos adicionales, luego se filtró mientras estaba aún caliente. El sólido resultante se extrajo con solución acuosa de ácido clorhídrico 2M en ebullición (20 mL) y el extracto fue combinado con el filtrado. Luego se agregó acetate de amonio para dar una solución de pH 4, que fue enfriada en hielo y el precipitado resultante fue recolectado mediante filtración y lavado con agua. El sólido fue secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo (0.5 g) como un sólido.

MS: APCI(+ve) 222/224 (M+1)

15

(b) 6-cloro-2-metil-N-[(2*R*)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida, clorhidrato

A una solución agitada de ácido 6-cloro-2-metil-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 1(a)) (250 mg) en diclorometano (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno, se le agregó *N,N*-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (0.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, entonces se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en diclorometano (3 mL). Esta solución fue enfriada hasta 0°C y se agregó gota a gota una mezcla de (*R*)-2-fenil-1-propilamina (152 mg) y trietilamina (1 mL) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, luego se vertió en NaHCO₃ ac. saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3x20 mL) y los extractos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. La purificación (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 1:1 como eluyente) produjo el producto que fue convertido a su sal de clorhidrato mediante tratamiento con ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano) y recristalizado (etanol / acetato de etilo) para dar el producto del título (40 mg).

25
30

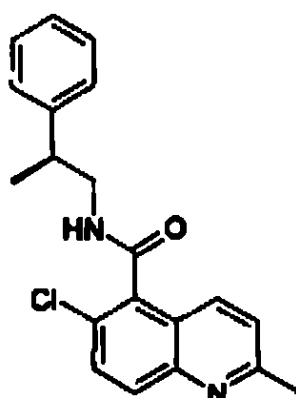
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.87 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.75-7.66 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.40-7.24 (5H, m), 3.81-3.66 (1H, m), 3.52-3.39 (1H, m), 3.13-3.02 (1H, m), 2.80 (3H, s), 1.29 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 339/341 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5 p.f. 190-192°C

Ejemplo 2

6-Cloro-2-metil-N-[(2S)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida, clorhidrato



10

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1(b), usando ácido 6-cloro-2-metil-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 1(a)) (250 mg) y (S)-2-fenil-1-propilamina (152 mg). La purificación (SiO_2 , acetato de etilo:isohexano 1:1 como eluyente) produjo el producto que fue convertido a su sal de clorhidrato mediante tratamiento con ácido clorhídrico (4M en 1,4-dioxano) y recristalizado (etanol / acetato de etilo) para dar el producto del título (38 mg).

20 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.89 (1H, t), 8.18 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.38-7.25 (5H, m), 3.80-3.68 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 2.81 (3H, s), 1.29 (3H, d).

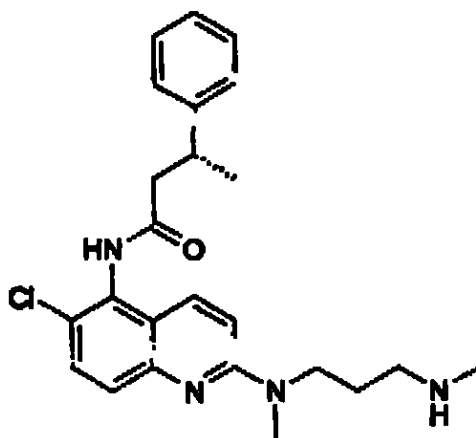
MS: APCI(+ve) 339/341 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 182-185°C

25

Ejempl 3

(βR)-N-[6-Cloro-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino]-5-quinolinil}]-β-metil-bencanopropanamida, ditrifluoroacetato



5

(a) 2,6-Dicloroquinolin-5-amina

Se agregó 1-óxido de 6-cloro-5-nitroquinolina (4 g) a oxiclورو de fósforo
 10 (15 mL) a 0°C. La solución se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se
 agitó por 12 horas. El oxiclورو de fósforo en exceso fue evaporado *in*
vacuo y el residuo se disolvió en agua (100 mL) / diclorometano (100 mL).
 Las capas fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano
 (2x50 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de
 15 magnesio anhidro, filtrados y concentrados para dar un aceite. El residuo se
 disolvió en etanol/agua (1:1, 80 mL), se agregó cloruro de amonio (2.8 g) y
 hierro (2.8 g). La mezcla se agitó a 65°C por 4 horas, se enfrió hasta
 temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante fue suspendido en
 dimetilsulfóxido (50 mL), se agregaron metanol (50 mL) y ácido clorhídrico
 20 acuoso (2M, 100 mL). El sólido resultante fue removido mediante filtración y
 luego tratado con éter (50 mL) y isohexano (50 mL). La evaporación de la
 mezcla produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (1 g).

RMN H^1 (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.73 (1H, dd.); 7.62 (1H, d); 7.51 (1H, d);
 25 7.13 (1H, dd); 6.36 (2H, s).

MS: APCI(+ve) 213.1/214.9 (M+1)

(b) (βR)-*N*-(2,6-Dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida

- A una solución agitada de 2,6-dicloroquinolin-5-amina (preparada como se describe en 3(a) anterior) (450 mg) en *N*-metil pirrolidinona (6 mL) se el
 5 agregó 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (512 mg), ácido (*R*)-3-fenilbutírico (515 mg) y PIBroP (2 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C por 5 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y vertida en agua (10 mL) que fue posteriormente acidificada hasta pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2M. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x20 mL).
 10 Los extractos orgánicos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. La purificación (SiO_2 , metanol:diclorometano 1:10 como eluyente) y la rescristalización (acetato de etilo) produjo el compuesto del subítulo como un sólido (400 mg).
 15 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.07 (1H, s), 7.90 (2H, s), 7.63-7.55 (1H, m), 7.47 (1H, d), 7.42-7.25 (5H, m), 3.36-3.27 (1H, m), 2.83 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 1.34 (3H, d).

(c) (βR)-*N*-[6-Cloro-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino]-5-quinolinil]- β -metil-bencenopropanamida, ditrifluoroacetato

- A una solución agitada de (βR)-*N*-(2,6-dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg) y carbonato de potasio (385 mg) en *N*-metil pirrolidinona (2 mL) se le agregó *N,N'*-dimetil-1,3-propanodiamina (570 mg). La mezcla fue calentada a 120°C por 1 hora
 25 después de lo cual fue enfriada y vertida en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. La purificación mediante HPLC (columna Aguas Symmetry usando 25% a 95% de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso) produjo el producto del título (250 mg).
 30

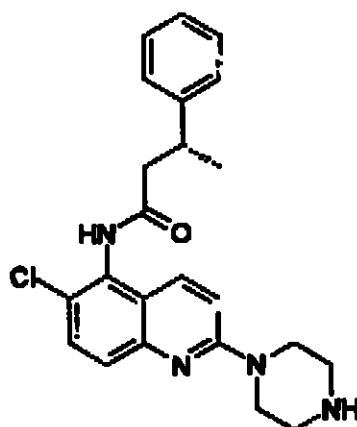
- RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.91 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.73-7.55 (1H, m), 7.53-7.42 (1H, m), 7.40-7.31 (3H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 7.13-7.02 (1H, m), 3.76 (2H, t), 3.31 (1H, q), 3.18 (3H, s), 2.99-2.87 (2H, m), 2.79 (1H, dd), 2.70
 35 (1H, dd), 2.60-2.54 (3H, m), 1.93 (2H, quint.), 1.33 (3H, d).
 MS: APCL(+ve) 425.2/427.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 159-162°C

Ejemplo 4

(βR)-N-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]- β -metil-

5 bencenopropanamida



Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 3(c), usando (βR)-N-(2,6-
dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg) y
piperazina (580 mg). La purificación (SiO₂, metanol: diclorometano: solución
10 de hidróxido de amonio 15:85:1 como eluyente) produjo el compuesto del
título como un sólido (25 mg).

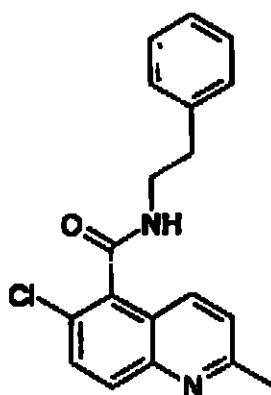
RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.79 (1H, s), 7.54 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.40-
7.22 (6H, m), 7.07 (1H, d), 3.59 (4H, t), 3.38-3.25 (1H, m), 2.82-2.73 (5H, m),
15 2.68 (1H, dd), 1.33 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 409.2/411.2 (M+H⁺).

p.f. 194-196°C

Ejemplo 5

20 6-Cloro-2-metil-N-(2-feniletil)-5-quinolincarboxamida



Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 1, usando ácido 6-cloro-2-metil-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 1(a)) (60 mg) y bencenoetanamina (33 mg). La purificación (SiO_2 , acetato de etilo:isohexano 3:7 como eluyente)
 5 produjo el compuesto del título como un sólido (15 mg).

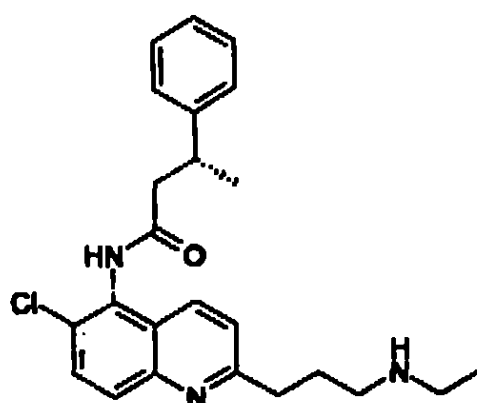
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.81 (1H, t), 7.93 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.37-7.23 (5H, m), 3.65 (2H, q), 2.90 (2H, t), 2.65 (3H, s).

10 MS: APCI(+ve) 325/327 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 170-172°C

Ejemplo 6

(βR)-N-[6-Cloro-2-[3-(etilamino)propil]-5-quinolinil]- β -metil-
 15 bencenopropanamida, diclorhidrato



(a) Ácido [3-[6-Cloro-5-[(βR)-1-oxo-3-fenilbutil]amino]-2-
 20 quinolinil]propil]etil- carbámico, 1,1-dimetiletil éster

Se agregó una solución dimera de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (2.7 mL, 0.5 M en tetrahidrofurano) a 1,1-dimetiletil éster del ácido etil(2-propenil)-carbámico (preparado como se describe en el Ejemplo 7(iv) de WO 03/041707) (124 mg) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se sometió a reflujo
 25 por 2 horas después de lo cual fue enfriada hasta temperatura ambiente. Se agregó fosfato de potasio (356 mg) en agua (1 mL) y la mezcla se agitó por 15 minutos. Se agregó (βR)-N-(2,6-dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7 mg). La mezcla de
 30

reacción fue calentada hasta 70°C por 2 horas bajo nitrógeno. Al enfriamiento hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción fue filtrada a través de tierra diatomácea y el tetrahidrofurano fue removido al vacío. La mezcla resultante fue vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los
5 extractos orgánicos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. La purificación (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 30:70 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (250 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.94 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.55-
10 7.45 (1H, m), 7.45-7.21 (6H, m), 3.40-3.26 (1H, m), 3.25-3.09 (4H, m), 2.91-2.78 (3H, m), 2.76-2.65 (1H, m), 1.98-1.90 (2H, m), 1.44-1.27 (12H, m), 1.03 (3H, t).

(b) (βR)-N-[6-Cloro-2-[3-(etilamino)propil]-5-quinolinil]-β-metil-
15 bencenopropanamida, diclorhidrato

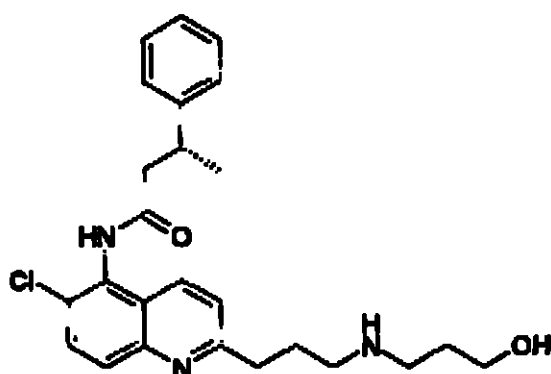
Se disolvió 1,1-dimetiletil éster del ácido [3-[6-cloro-5-[(3R)-1-oxo-3-fenilbutil]amino]-2-quinolinil]propil]etil-carbámico (Ejemplo 6(a)) en diclorometano (3 mL). Se agregó ácido clorhídrico (HCl) en 1,4-dioxano (4M,
20 0.8 mL) y la mezcla se agitó por 2 horas. La suspensión resultante fue evaporada hasta sequedad y recristalizada de metanol / acetato de etilo para dar compuesto del título como un sólido (170 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.18 (1H, s), 8.90 (2H, s), 8.04 (1H, d),
25 7.92 (1H, d), 7.77-7.67 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.41-7.23 (5H, m), 3.39-3.27 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.02-2.81 (5H, m), 2.75 (1H, dd), 2.15 (2H, quint.), 1.34 (3H, d), 1.20 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 410/412 (M+H⁺).
30

Ejemplo 7

(βR)-N-[6-Cloro-2-[3-[(3-hidroxi)propil]amino]propil]-5-quinolinil]-β-metil-
bencenopropanamida



(a) Ácido [3-[6-Cloro-5-[(3R)-1-oxo-3-fenilbutil]amino]-2-quinolinil]propil][3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]propil]-carbámico,
 5 1,1-dimetiletil éster

Preparado de acuerdo al método del ejemplo 6(a), usando (βR)-N-(2,6-dicloro-5-quinolinil)-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg) y 1,1-dimetiletil éster del ácido [3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]propil]-2-propenil-carbámico (preparado como se describe en I. Kadota, S. Saya, Y. Yamamoto, *Heterocycles*, (1997), Vol. 46, páginas 335-348) (221 mg). La purificación (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 1:4 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (300 mg).

15 RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.44-7.08 (5H, m), 7.15 (1H, s), 7.02 (1H, s), 3.62 (2H, t), 3.48 (1H, q), 3.28 (4H, s), 2.94-2.80 (4H, m), 2.08-1.96 (2H, m), 1.74 (2H, s), 1.58 (3H, s), 1.45 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s).

20 (b) (βR)-N-[6-Cloro-2-[3-[(3-hidroxipropil)amino]propil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida

Se disolvió 1,1-dimetil éster del ácido [3-[6-cloro-5-[(3R)-1-oxo-3-fenilbutil]amino]-2-quinolinil]propil][3-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]propil]-carbámico (Ejemplo 7(a)) en diclorometano (3 mL). Se agregó HCl en 1,4-dioxano (4M, 1 mL) y mezcla se agitó por 2 horas. La suspensión resultante fue evaporada hasta sequedad y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y metanol (0.5 mL) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (2M, 3 x 5 mL). Los orgánicos fueron secados, filtrados y evaporados. La purificación

(SiO₂, metanol:diclorometano:solución de hidróxido de amonio 20:80:2 como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (85 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.94 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.55-7.43 (1H, m), 7.42-7.23 (6H, m), 3.46 (2H, t), 3.40-3.21 (3H, m), 2.92 (2H, t), 2.82 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 2.58-2.47 (2H, m), 1.86 (2H, quint.), 1.55 (2H, quint.), 1.34 (3H, d).

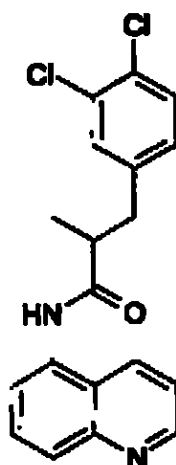
MS: APCI(+ve) 440/442 (M+H⁺).

p.f. 118-120°C

10

Ejemplo 8

3,4-Dicloro-α-metil-N-5-quinolinil-bencenopropanamida



15

Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 1, usando 5-aminoquinolina (200 mg) y ácido 3,4-dicloro-β-metil-benzenopropánico (652 mg). La purificación mediante HPLC (Symmetry - 0.1% de acetato de amonio acuoso / acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un sólido (120 mg).

20

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.94 (1H, s), 8.89 (1H, dd), 7.94 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.72 (1H, t), 7.63-7.54 (3H, m), 7.45 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 3.09-2.99 (1H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 1.23 (3H, d).

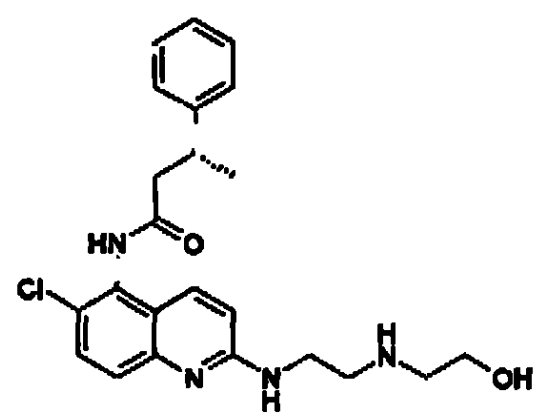
MS: APCI(+ve) 359.1/361.1 (M+H⁺).

25

p.f. 168-170°C

Ejemplo 9

(βR)-N-[6-Cloro-2-[[2-[(2-hidroxietil)amino]etil]amino]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida, diclorhidrato



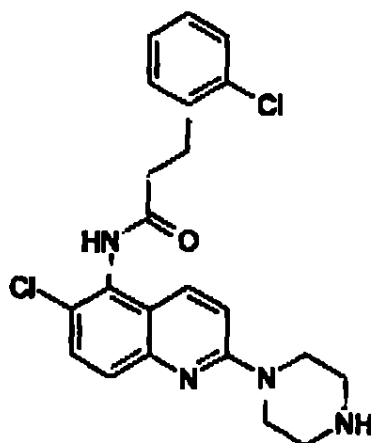
5

A una solución agitada de (βR)-N-(2,6-dicloro-5-quinolinil)-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg) y carbonato de potasio (380 mg) en N-metil pirrolidinona (2 mL) se le agregó 2-[(2-aminoetil)amino]-etanol (580 mg). La mezcla se calentó a 120°C por 3 horas después de lo cual fue enfriada y vertida en agua. El sólido resultante fue aislado mediante filtración, secado y suspendido en diclorometano (5 mL). La suspensión fue entonces tratada con di-ter-butyl dicarbonato (1.6 g) y se agitó por 2 horas. La mezcla fue vertida en agua y se extrajo con diclorometano (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas. La purificación (SiO₂, metanol: diclorometano: solución de hidróxido de amonio 2:98:1 como eluyente) produjo el isómero mayor deseado, que fue entonces disuelto en diclorometano (5 mL) y tratado con HCl en 1,4-dioxano (4M, 1 mL) por 1 hora. La suspensión resultante fue evaporada hasta sequedad y recristalizada de metanol / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (50 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.69 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.96-6.89 (1H, m), 3.95-3.86 (2H, m), 3.72 (2H, t), 3.34 (1H, q), 3.28 (2H, t), 3.10 (2H, t), 2.86-2.75 (1H, m), 2.75-2.64 (1H, m), 1.34 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 427/429 (M+H⁺).

p.f. 178-182°C

Ejemplo 10**2-Cloro-N-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida, diclorhidrato**

5

(a) Ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-1-piperazincarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

- 10 A una solución agitada de 2,6-dicloroquinolin-5-amina (Ejemplo 3(a)) (800 mg) y carbonato de potasio (2 g) en *N*-metil pirrolidinona (4 mL) se le agregó 1,1dimetiletil éster del ácido 1-piperazincarboxílico (2 g). La mezcla se calentó a 130°C por 4 horas después de lo cual se enfrió y vertió en agua. El producto fue recolectado mediante filtración y se lavó con agua para dar el
- 15 compuesto del subtítulo como un sólido (1.2 g).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.36 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.11 (1H, d), 6.82 (1H, d), 5.76 (2H, s), 3.69-3.61 (4H, m), 3.49-3.40 (4H, m), 1.48-1.34 (9H, m).

20

(b) 2-Cloro-N-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida, diclorhidrato

- A una solución agitada de ácido 2-cloro-bencenopropánico (204 mg) en diclorometano (2 mL) a 0°C bajo nitrógeno, se le agregó *N,N*-dimetilformamida (1 gota) y oxalil cloruro (0.3 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 2 horas, luego se enfrió, se evaporó hasta sequedad y se redisolvió en diclorometano (1 mL). Esta solución se agregó a una solución agitada de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-
- 25

quinolinil)-piperazincarboxílico (Ejemplo 10(a)) (200 mg) y carbonato de potasio (380 mg) en acetone (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas, luego la acetona fue evaporada. El residuo se redisolvió en diclorometano, luego se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3x20 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados, filtrados y evaporados. El sólido resultante fue purificado (SiO₂, metanol:diclorometano:solución de hidróxido de amonio 10:90:1 como eluyente) luego se redisolvió en metanol y se trató con HCl en 1,4-dioxano (4M, 1 mL) por 1 hora. La suspensión resultante fue evaporada hasta sequedad y recristalizada de metanol / acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido (90 mg).

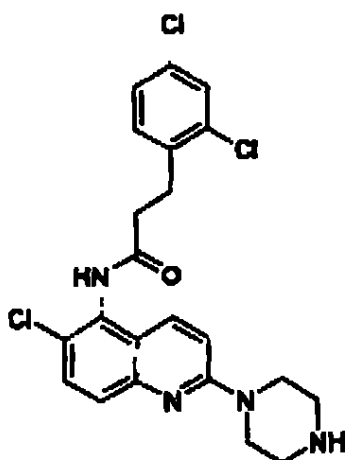
RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.09 (1H, s), 9.40 (2H, s), 7.89 (1H, d), 7.83-7.89 (2H, m), 7.50-7.26 (5H, m), 4.04 (4H, s), 3.25 (4H, s), 3.08 (2H, t), 2.83 (2H, t).

MS: APCI(+ve) 429 (M+H⁺).

p.f. 265-270°C

Ejemplo 11

2,4-Dicloro-N-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-6-quinolinil]-bencenopropanamida, diclorhidrato



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 10(b) usando 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-1-piperazincarboxílico (Ejemplo 10(a)) (200 mg) y ácido 2,4-diclorobencenopropanoico (242 mg). La purificación mediante HPLC (Symmetry - 0.1% de acetato de amonio acuoso / acetonitrilo), el tratamiento con HCl en

1,4-dioxano (4M, 1 mL) y la recristalización (metanol/acetato de etilo) produjo el compuesto del título como un sólido (29 mg).

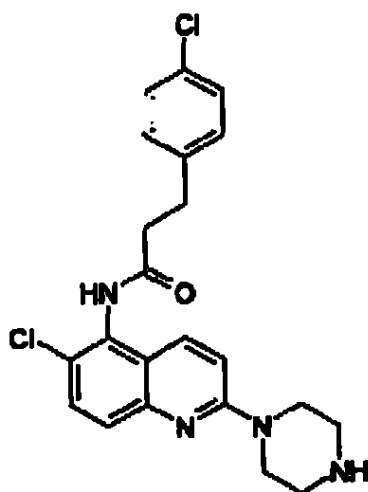
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.10 (1H, s), 9.39 (2H, s), 7.90 (1H, d),
5 7.83-7.67 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.50-7.33 (3H, m), 4.03 (4H, s), 3.25 (4H, s),
3.06 (2H, t), 2.82 (2H, t).

MS: APCI(+ve) 463(M+H $^+$).

p.f. 200°C (desc)

10 Ejemplo 12

4-Cloro-N-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida, diclorhidrato



15

Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 10(b) usando 1,1-dimetiltil éster del ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-1-piperazincarboxílico (Ejemplo 10(a)) (200 mg) y ácido 4-cloro-bencenopropanóico (204 mg). La purificación (SiO_2 , metanol:diclorometano:
20 solución de hidróxido de amonio 10:90:1 como eluyente), el tratamiento con HCl en 1,4-dioxano (4M, 1 mL) y la recristalización (acetato de etilo/iso-hexano) produjo el compuesto del título como un sólido (17 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.68 (1H, s), 9.30 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.64-
25 7.58 (2H, m), 7.37-7.28 (4H, m), 7.23 (1H, d), 3.98 (4H, t), 3.23 (4H, s), 2.99
(2H, t), 2.78 (2H, m).

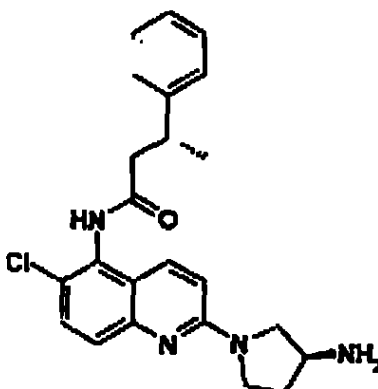
MS: APCI(+ve) 429/431 (M+H $^+$).

p.f. 183-188°C

Ejemplo 13

(βR)-N-[2-[(3S)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]- β -metil-bencenopropanamida

5



A un vial de microondas de 10 mL se le agregó (βR)-N-(2,6-dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (200 mg), (3S)-3-pirrolidinamina (145 mg), trietilamina (0.085 mL) y acetonitrilo (5 mL). El vial fue sellado y calentado a 100°C por 1 hora dentro de un microondas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y evaporada. La purificación (SiO₂, metanol:diclorometano:solución de hidróxido de amonio 10:90:1 como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (80 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.77 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.39-7.30 (5H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 6.71 (1H, d), 3.69-3.46 (4H, m), 3.38-3.26 (1H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 2.77 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.12-2.01 (1H, m), 1.78-1.68 (1H, m), 1.33 (3H, d).

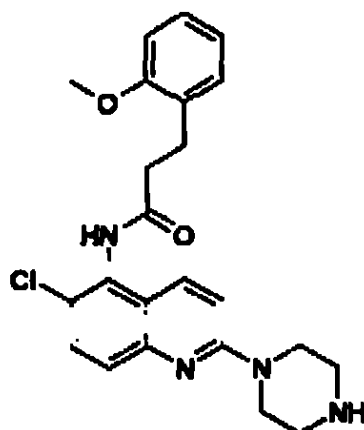
MS: APCI(+ve) 409/411 (M+H⁺).

p.f. 204-207°C

25

Ejemplo 14

***N*-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-2-metoxi-bencenopropanamida**



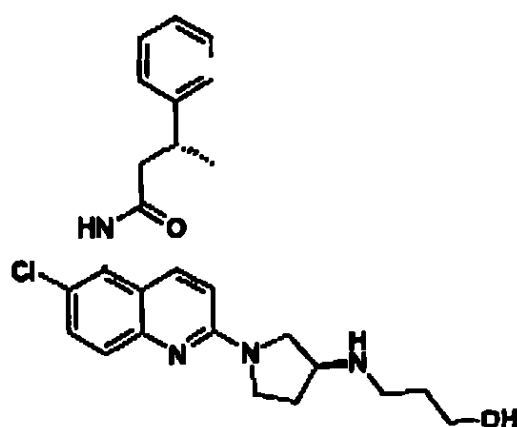
- 5 Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 10(b) usando 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-1-piperazincarboxílico (Ejemplo 10(a)) (200 mg) y ácido 2-metoxi-bencenopropanóico (200 mg). La purificación mediante HPLC (columna
- 10 Aguas Symmetry usando 5% a 50% de acetonitrilo en 0.1% de ácido trifluoroacético acuoso) y la recristalización (metanol/acetato de etilo) produjo el compuesto del título como un sólido (25 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.90 (1H, s), 9.10 (2H, s), 7.78 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.34-7.19 (3H, m), 7.00 (1H, d), 6.92 (1H, t), 3.95 (4H, s), 3.83 (3H, s), 3.23 (4H, s), 2.94 (2H, t), 2.74 (2H, t).

15 MS: APCI(+ve) 425/427 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 15

- (βR)-*N*-[6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(3-hidroxi)propil)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]- β -metil-bencenopropanamida
- 20



(a) (βR)-N-[6-Cloro-2-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida

5 A un vial de microondas de 10 mL se le agregó (βR)-N-(2,6-dicloro-5-quinolinil)-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 3(b)) (300 mg), (3R)-3-pirrolidinol (220 mg) y acetonitrilo (5 mL). El vial fue sellado y se calentó a 100°C por 45 minutos dentro de un microondas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y el sólido resultante fue removido mediante
10 filtración y lavado con acetonitrilo para producir el compuesto del subtítulo (340 mg).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.78 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.40-7.31 (5H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 6.74 (1H, d), 4.99 (1H, s), 4.41 (1H, s), 3.63-
15 3.53 (2H, m), 3.39-3.22 (3H, m), 2.77 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 2.11-1.98 (1H, m), 1.97-1.88 (1H, m), 1.33 (3H, d).

(b) (βR)-N-[6-Cloro-2-[(3R)-3-[(metilsulfonil)oxi]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida

20 A una solución agitada de (βR)-N-[6-cloro-2-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 15(a)) (340 mg) en diclorometano se le agregó metanosulfonil cloruro (0.26 mL) y trietilamina (0.46 mL). La reacción se agitó por 12 horas bajo nitrógeno y luego fue
25 purificada (SiO₂, metanol:diclorometano:solución de hidróxido de amonio 10:90:1 como eluyente) para producir el compuesto del subtítulo (250 mg).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.80 (1H, s), 7.55 (1H, d) 7.48 (1H, d), 7.44-7.32 (5H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 6.81 (1H, d), 5.45 (1H, s), 3.93-3.69 (3H, m),
30 3.64-3.51 (1H, m), 3.35-3.29 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.78 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 2.38-2.28 (2H, m), 1.33 (3H, d).

(c) **(βR)-N-[6-Cloro-2-[(3S)-3-[(3-hidroxiopropil)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida**

A un vial de 10 mL se le agregó (βR)-N-[6-cloro-2-[(3R)-3-[(metilsulfonil)oxi]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 15(b)) (130 mg), 3-amino-1-propanol (0.5 mL) y acetonitrilo (3 mL). El vial fue sellado y se calentó a 100°C por 90 minutos dentro de un microondas. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y evaporada. La purificación (SiO₂, metanol:diclorometano 1:9 como eluyente) y recristalización (acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un sólido (21 mg).

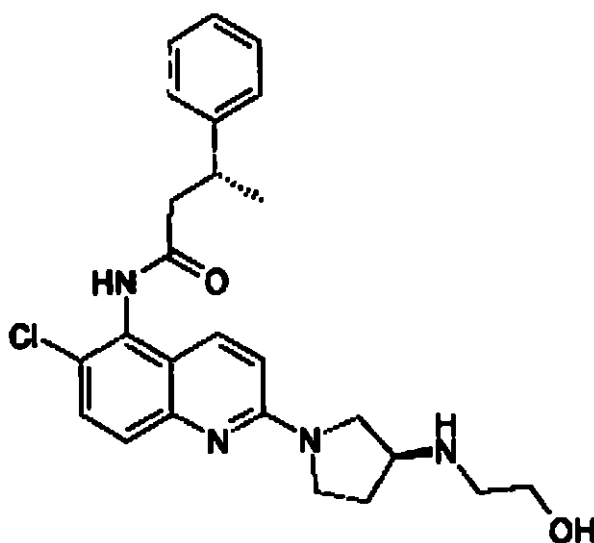
RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.30-7.24 (4H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 7.02 (1H, d), 6.56 (1H, d), 3.78-3.71 (1H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.56 (2H, t), 3.51-3.35 (2H, m), 3.33-3.24 (2H, m), 2.82-2.73 (1H, m), 2.71-2.64 (3H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 1.67 (2H, dt), 1.32 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 467/469 (M+H⁺).

p.f. 155-158°C

Ejemplo 16

(βR)-N-[6-Cloro-2-[(3S)-3-[(2-hidroxietil)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida, diclorhidrato.



a) (βR)-N-[6-Cloro-2-[(3S)-3-[[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida

5 Una suspensión de N-[2-[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-β-metil-, (βR)-bencenopropanamida (Ejemplo 13) (400 mg) y tamices moleculares activados de 3Å (500 mg) en metanol (10 mL) se trató con (ter-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (0.17 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio
10 (416 mg) y la mezcla se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad. La purificación (SiO₂, acetato de etilo:isohexano 1:1 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (250 mg).

15 RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.35-7.19 (6H, m), 7.06 (1H, d), 6.61 (1H, d), 3.84-3.63 (4H, m), 3.59-3.48 (2H, m), 3.43-3.28 (2H, m), 2.87-2.64 (4H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 1.97-1.84 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.85 (9H, s), 0.04 (6H, s).

20 b) (βR)-N-[6-Cloro-2-[(3S)-3-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida, diclorhidrato

Se agregó ácido trifluoroacético (2 mL) a una solución agitada de (βR)-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-
25 quinolinil]-β-metil-bencenopropanamida (Ejemplo 16(a)) (250 mg) en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas luego se concentró. La purificación (SiO₂, diclorometano:metanol:amoníaco 7N en metanol 97:2:1 como eluyente) y la purificación adicional (cartucho Varian SCX usando metanol (100 mL) y
30 luego amoníaco 7N en metanol (100 mL) como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (40 mg).

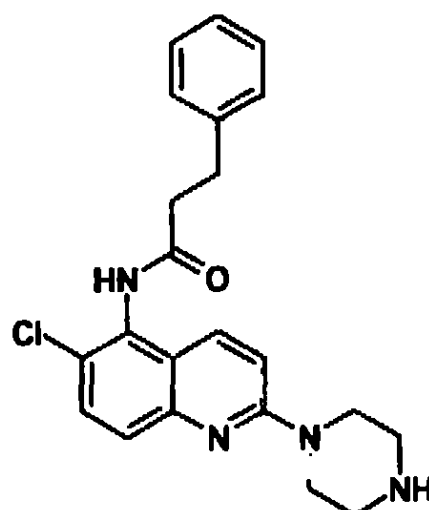
RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7.47 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.31-7.24 (4H, m), 7.20 (1H, quinteto), 7.02 (1H, d), 6.56 (1H, d), 3.75 (1H, dd), 3.69-3.56 (3H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.37-3.24 (2H, m), 2.83-2.63 (4H, m), 2.28-2.15 (1H, m), 1.84-1.80 (1H, m), 1.32 (3H, d).

MS: APCI(+ve) 453.2/455.2 (M+H⁺).

p.f. 177-182°C.

Ejemplo 17

5 *N*-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida



Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 10(b) usando 1,1-dimetiletil
 10 éster del ácido 4-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-1-piperazinecarboxílico
 (Ejemplo 10(a)) (200 mg) y ácido bencenopropanóico (166 mg). La
 purificación (SiO₂, diclorometano:metanol:amoníaco 7N en metanol 90:10:1
 como eluyente) y la recristalización de acetonitrilo produjo el compuesto del
 título como un sólido (17 mg).

15

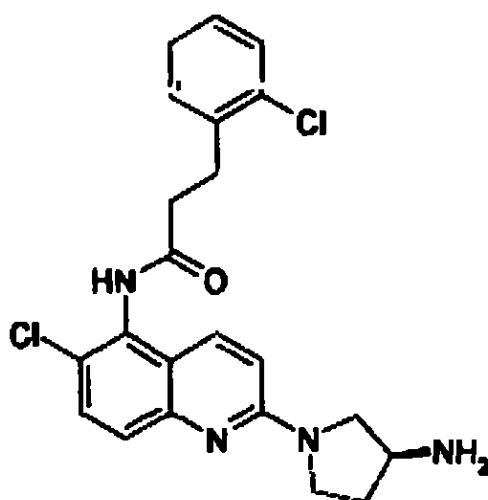
RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.86 (1H, s), 7.66-7.55 (2H, m), 7.49 (1H, d),
 7.38-7.28 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 7.18 (1H, d), 3.75-3.66 (4H, m), 3.03-
 2.89 (6H, m), 2.82-2.72 (2H, m).

MS: APCI(+ve) 395/397 (M+H⁺).

20

p.f. 231-234°C

25

Ejemplo 18***N*-[2-[(3*S*)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-bencenopropanamida**

5

a) 2-Cloro-*N*-(2,6-dicloro-5-quinolinil)-bencenopropanamida

A una solución agitada de ácido 2-cloro-bencenopropanóico (1 g) en
 10 diclorometano (5 mL) a 0°C bajo nitrógeno, se le agregó *N,N*-
 dimetilformamida (1 gota) y oxalil cloruro (2.4 mL). La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente por 2 horas, luego se evaporó hasta sequedad
 y se redisolvió en diclorometano (2 mL). La solución se agregó a una mezcla
 de 2,6-dicloroquinolin-5-amina (preparada como se describe en
 15 WO2003080579) (400 mg) y carbonato de potasio (522 mg) en acetone (10
 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El
 sólido resultante fue recolectado mediante filtración y posteriormente lavado
 con agua (10 mL) para dar el compuesto del subtítulo (420 mg).

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10.19 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.93 (2H, s),
 7.63 (1H, d), 7.52-7.40 (2H, m), 7.37-7.27 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.85 (2H, t).
 MS: APCI(+ve) 379 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 **b) *N*-[2-[(3*S*)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-bencenopropanamida**

Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 13 usando 2-cloro-*N*-(2,6-
 dicloro-5-quinolinil)-bencenopropanamida (Ejemplo 18(a)) (420 mg) y (3*S*)-3-

pirrolidinamina (287 mg). La purificación (SiO_2 , diclorometano:metanol:amoníaco 7N en metanol 90:10:1 como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (335 mg).

5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.39 (3H, m), 7.37-7.26 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 6.71 (1H, d), 3.74-3.62 (2H, m), 3.62-3.47 (2H, m), 3.26 (1H, dd), 3.11 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.24-2.10 (1H, m), 1.87-1.73 (1H, m).

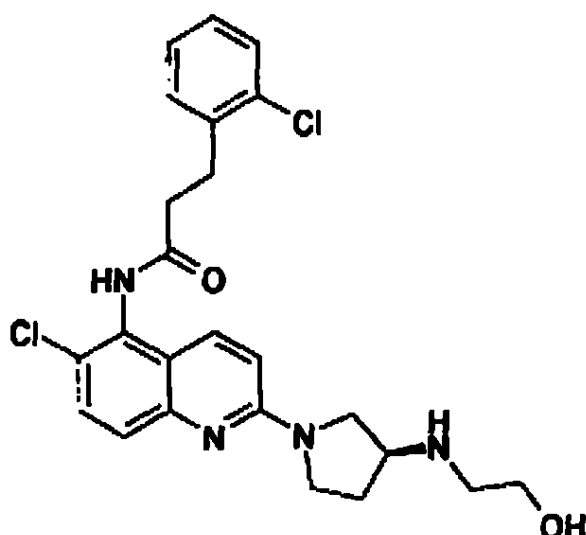
MS $^{\text{A}}$ APCI(+ve) 429/431 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 200-212°C

10

Ejemplo 18

2-Cloro-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[(2-hidroxietyl)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-bencenopropanamida



15

a) 2-Cloro-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[(2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etyl)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-bencenopropanamida

20

Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 16(a) usando N-[2-[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-bencenopropanamida (Ejemplo 18) (300 mg) y (ter-butildimetilsilil)acetaldehído (0.12 mL). La purificación (SiO_2 , Acetato de etilo:isohexano 2:1 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (200 mg).

25

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.36-7.27 (2H, m), 7.21-7.14 (2H, m), 6.73 (1H, d), 3.81-3.62 (4H, m), 3.56-3.45 (2H, m), 3.41-3.35 (1H, m), 3.12 (2H, t), 2.85-2.72 (4H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 1.92-1.83 (1H, m), 0.81 (9H, s), 0.01 (6H, s).

5

b) 2-Cloro-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-bencenopropanamida

Se agregó ácido clorhídrico (2 mL, solución 4 M en 1,4-dioxano) a una solución agitada de 2-cloro-N-[6-cloro-2-[(3S)-3-[[2-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-bencenopropanamida (Ejemplo 19(a)) (200 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 45 minutos, entonces fue concentrada. La purificación (SiO_2 , diclorometano: metanol:amoníaco 7N en metanol 93:7:1 como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (77 mg).

15

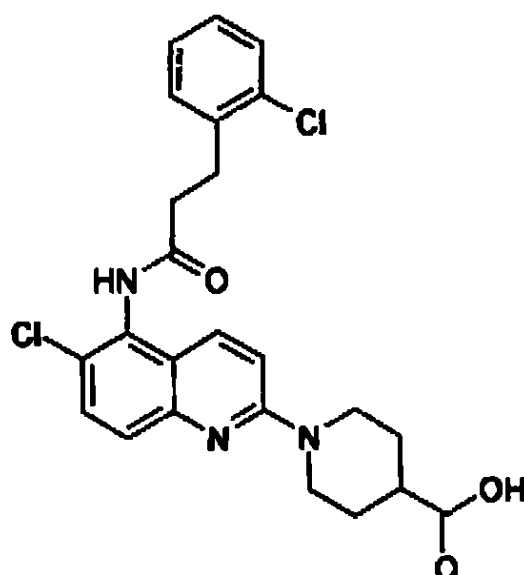
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.86 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.50-7.39 (3H, m), 7.37-7.25 (2H, m), 6.85 (1H, d), 4.49 (1H, t), 3.75-3.25 (6H, m), 3.08 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.65 (2H, t), 2.19-2.05 (1H, m), 1.92-1.75 (1H, m).

20 MS: APCI(+ve) 473/475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 180-182°C

Ejemplo 20

25 **Ácido 1-[6-cloro-5-[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico acid, sal de potasio**



a) Etil éster del ácido 1-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-4-piperidincarboxílico

5 Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 13 usando 2,6-dicloro-5-quinolinamina (preparada como se describe en WO2003080579) (800 mg) y etil éster del ácido 4-piperidincarboxílico, (1.8 g). La purificación (SiO₂, diclorometano:metanol 99:1 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (900 mg).

10

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.34 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.78 (1H, d), 5.84 (2H, s), 4.40 (2H, d), 4.07 (2H, q), 3.03 (2H, t), 2.69-2.58 (1H, m), 1.90 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 334/336 (M+H⁺).

15

b) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 18 (a) usando etil éster del
20 ácido 1-(5-amino-6-cloro-2-quinolinil)-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 20(a)) (200 mg) y ácido 2-cloro-bencenopropanóico (330 mg). El producto sólido fue recolectado mediante filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del subtítulo (230 mg).

25 RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9.91 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.53-7.40 (3H, m), 7.38-7.21 (3H, m), 4.43 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.17-3.03 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72-2.62 (1H, m), 1.93 (2H, d), 1.57 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 500/502 (M+H⁺).

30 **c) Ácido 1-[6-cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico, sal de potasio**

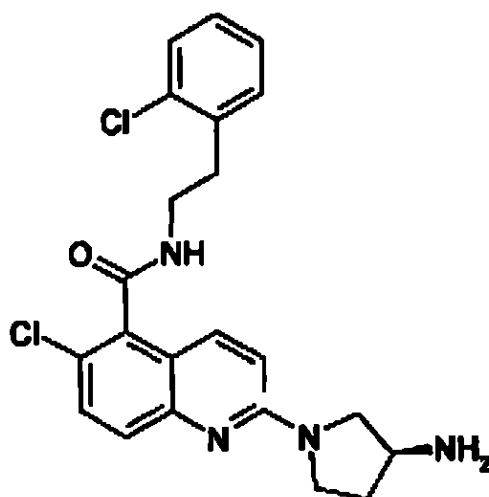
Se agregó hidróxido de potasio (100 mg), en agua (1 mL) a una solución de
etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-
35 quinolinil]-4-piperidincarboxílico, (Ejemplo 20(b)) (230 mg) en metanol (2 mL), en un vial de 10 mL. El vial fue sellado y calentado a 70°C por 10

minutos dentro de un microondas. La mezcla de reacción fue concentrada y se agregó agua (10 mL) al residuo. El sólido fue recolectado mediante filtración para dar el compuesto del título (160 mg).

- 5 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.73 (1H, d), 7.53-7.38 (4H, m), 7.32-7.20 (2H, m), 7.10 (1H, d), 4.27-4.13 (2H, m), 3.22-2.91 (4H, m), 2.82-2.68 (2H, m), 2.06-1.95 (1H, m), 1.84-1.71 (2H, m), 1.66-1.49 (2H, m).
MS: APCI(+ve) 472/474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Ejemplo 21

2-[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida



15

a) 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida

- A una solución de 5-bromo-6-cloroquinolina (Preparada de acuerdo al método del Journal of Heterocyclic Chemistry 1967, 4, 410) (3 g), 2-cloro-
20 bencenoetanamina (3.8 g) y trietilamina (1.9 mL) en *N*-metil pirrolidinona (12 mL) se le agregó diclorobis(trifenilfosfina)palladium(II) (1.2 g). La mezcla se calentó con agitación a 100°C bajo una presión de 6 bar (6×10^5 Pa) de monóxido de carbono por 16 horas, después de lo cual fue enfriada y filtrada a través de tierra diatomácea, lavando con metanol. Los orgánicos
25 combinados fueron concentrados y el residuo fue dividido entre diclorometano (100 mL) y agua (100 mL). Las capas fueron separadas y el acuoso se extrajo con diclorometano (2x100 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico 2M acuoso (50 mL) e hidrógeno

carbonato de sodio saturado (50 mL) y luego se secó, filtró y evaporó. La purificación (SiO_2 , diclorometano:metanol 95:5 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (2 g).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.00 - 8.86 (2H, m), 8.06 (1H, d), 7.92-7.77 (2H, m), 7.63-7.63 (1H, m), 7.52-7.38 (2H, m), 7.36-7.24 (2H, m), 3.77-3.60 (2H, m), 3.10-2.98 (2H, m).

b) 1-óxido de 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida

10

A una solución agitada de 6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida (Ejemplo 21(a)) (2 g) en ácido acético (20 mL) se le agregó solución al 38-40%p de ácido peracético en ácido acético (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas luego se agregó a una
 15 solución de sulfito de sodio acuoso al 10 % (100 mL) que se extrajo posteriormente con diclorometano (3x100 mL). Los extractos combinados fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (2x50 mL), secados, filtrados y evaporados. La purificación (SiO_2 , diclorometano:metanol 98:2 como eluyente) produjo el compuesto del
 20 subtítulo como un sólido (1 g).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.97 (1H, t), 8.63 (1H, d), 8.55 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.54-7.37 (4H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 3.67 (2H, q), 3.04 (2H, t).
 MS: APCI(+ve) 361 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

c) 2,6-Dicloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida

30

Se agregó oxiduro de fósforo (6 mL) por gotas a una suspensión de 1-óxido de 6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida (Ejemplo
 21(b)) (1 g) en diclorometano (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta 60°C por 2 horas, luego se dejó enfriar y
 concentrar. El residuo fue dividido entre diclorometano (100 mL) y agua helada (50 mL). Las capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo
 con diclorometano (3x50 mL). Los orgánicos combinados fueron lavados con
 35 hidrógeno carbonato de sodio acuosos (50 mL), secados, filtrados y

evaporados. La purificación (SiO_2 , acetato de etilo:isohexano 1:3 como eluyente) produjo el compuesto del título (700 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.94 (1H, t), 8.01 (1H, d), 7.90 (2H, t), 7.65 (1H, d), 7.50-7.40 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 3.67 (2H, q), 3.03 (2H, t).
MS: APCI(+ve) 379/381 ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) **2-[(3S)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida**

10

Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 13 usando 2,6-dicloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida (500 mg) y (3S)-3-pirrolidinamina (354 mg). La purificación (SiO_2 , diclorometano:metanol:amoníaco 7N en metanol 95:5:1) produjo el compuesto del título como un sólido (450 mg).

15

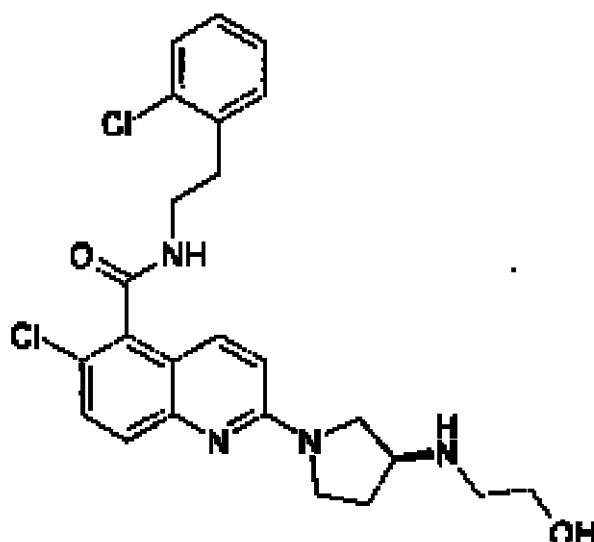
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.77 (1H, t), 7.57-7.39 (5H, m), 7.35-7.27 (2H, m), 6.85 (1H, d), 3.72-3.47 (6H, m), 3.27-3.13 (1H, m), 3.01 (2H, t), 2.13-2.01 (1H, m), 1.80-1.64 (3H, m).
MS: APCI(+ve) 429/431 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20 p.f. 196-198°C.

Ejemplo 22

6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3S)-3-[(2-hidroxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida

25



a) 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3S)-3-[[2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida

- 5 Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 16(a) usando 2-[(3S)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida (Ejemplo 21) (300 mg) y (*ter*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (0.12 mL). La purificación (SiO_2 diclorometano:metanol 95:5 como eluyente) produjo el compuesto del

10

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.77 (1H, t), 7.58-7.38 (5H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 6.87 (1H, d), 3.76-3.19 (9H, m), 3.01 (2H, t), 2.74-2.63 (2H, m), 2.18-2.05 (1H, m), 1.87-1.75 (1H, m), 0.86 (9H, s), 0.04 (6H, s).

15

b) 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3S)-3-[[2-hidroxi]etil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida

Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 19(b) usando 6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3S)-3-[[2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]etil]amino]-1-

20

pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida (Ejemplo 22(a)) (320 mg). La purificación mediante HPLC (Symmetry 0.1 % de ácido trifluoroacético acuoso /acetonitrilo) produjo el compuesto del título como un sólido (69 mg).

25

RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.77 (1H, t), 7.59-7.38 (5H, m), 7.36-7.25 (2H, m), 6.87 (1H, d), 4.51 (1H, s), 3.77-3.19 (7H, m), 3.01 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.20-2.05 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m).

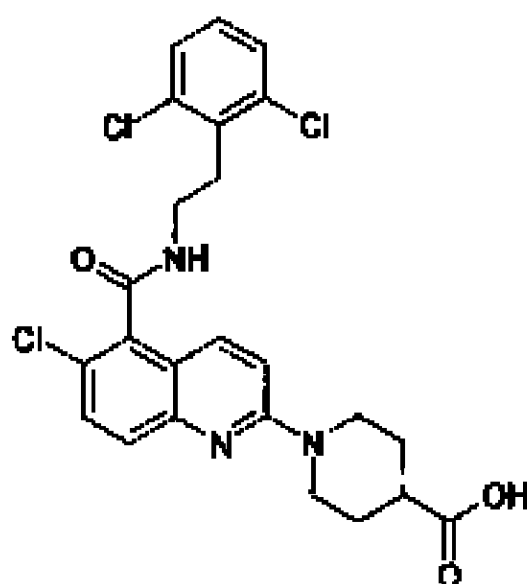
MS: APCI(+ve) 473/475 ($\text{M}+\text{H}^+$).

p.f. 170-172°C.

30

Ejemplo 23

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico



a) 5-Bromo-2,6-dicloro-quinolina

- 5 Se calentaron 2,6-dicloroquinolina (30 g) y tricloruro de aluminio (60 g) se calentaron hasta 120°C con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó bromo (9.2 mL) por gotas durante 1 hora, y la mezcla fue entonces agitada a 120°C por 1 hora antes de ser enfriada hasta temperatura ambiente. Una mezcla de metanol / agua desionizada (150 mL, 1:1) se
- 10 agregó entonces lentamente y la mezcla fue concentrada *in vacuo*. Se agregaron diclorometano (500 mL) y agua desionizada (250 mL), las capas fueron separadas y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (250 mL) antes de ser secados,
- 15 filtrados y concentrados. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, isohexano: diclorometano 7:3 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido (27 g).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.50 (1H, d).

MS: APCI(+ve) 276/278/280/282 (M+H⁺).

b) ácido 2,6-dicloro-5-quinolincarboxílico

- 25 A una solución agitada de 5-bromo-2,6-dicloro-quinolina (23 g) en tetrahidrofurano (300 mL) a 0°C se le agregó cloruro de iso-propilmagnesio

(2M en tetrahidrofurano, 42 mL) durante 2 horas. Se burbujeó CO₂ a través de la solución por 20 minutos y luego se agregó metanol (20 mL). La mezcla fue vertida en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico (2M en agua) hasta pH 2-3 y el sólido resultante fue recolectado mediante filtración. El sólido fue lavado con agua y secado para producir el compuesto del sub-título (11.5g).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.29 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.74 (1H, d).

c) Ácido 6-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 13 usando ácido 2,6-dicloro-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(b)) (800 mg) y etil éster del ácido 4-piperidincarboxílico, (2.7 g). La purificación (SiO₂, diclorometano:metanol 99:1 como eluyente) y purificación adicional (cartucho Varian NH₂ usando metanol (100 mL) y luego 5 % de ácido acético en metanol (100 mL) como eluyente) produjo el compuesto del sub-título como un sólido (900 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.86 (1H, d), 7.62-7.53 (2H, m), 7.36 (1H, d), 4.43 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.11 (2H, t), 2.72-2.60 (1H, m), 1.97-1.87 (2H, m), 1.56 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 363/365 (M+H⁺).

d) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1(b) usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y ácido 2,6-dicloro-bencenopropanóico (323 mg). La purificación (SiO₂, diclorometano:metanol 99:1 como eluyente) produjo el compuesto del sub-título (240 mg).

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.87 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.58-7.48 (4H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 4.43 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.56 (2H, q), 3.21 (2H, t), 3.11 (2H, t), 2.73-2.60 (1H, m), 1.93 (2H, d), 1.56 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 534/536 (M+H⁺).

a) **Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico**

5

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 23(b)) (240 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico 2 M acuoso, y el sólido fue recolectado mediante filtración. La purificación (cartucho Varian NH₂ usando metanol (100 mL) y luego 5 % de ácido acético en metanol (100 mL) como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (115 mg).

10

RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.92-8.80 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.57-7.44 (4H, m), 7.38-7.28 (2H, m), 4.42 (2H, d), 3.68-3.48 (2H, m), 3.27-2.97 (5H, m), 2.01-1.81 (2H, m), 1.64-1.45 (2H, m).

15

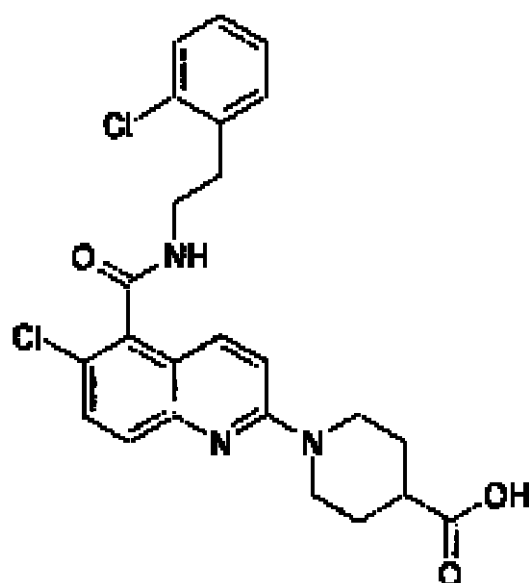
MS: APCI(+ve) 506 (M+H⁺).

p.f. 262-264°C.

20

Ejemplo 24

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico



25

a) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1 usando ácido 6-cloro-2-[4-
5 (etoxycarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y
2-cloro-bencenoetanamina (285 mg). La purificación (SiO₂,
diclorometano:metanol 99:1 como eluyente) produjo el compuesto del
subtítulo (160 mg).

10 RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.77 (1H, t), 7.80-7.39 (5H, m), 7.35-7.24
(3H, m), 4.42 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.63 (2H, q), 3.10 (2H, t), 3.01 (2H, t),
2.73-2.62 (1H, m), 1.92 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 500/502 (M+H⁺).

15 b) Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del
ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-
20 piperidincarboxílico (Ejemplo 24(a)) (160 mg). La mezcla de reacción fue
acidificada hasta pH 5 usando ácido carbónico acuoso 2 M y el sólido fue
recolectado mediante filtración. La purificación (cartucho Varian NH₂ usando
metanol: diclorometano 1:1 (100 mL) y luego ácido
acético:metanol:diclorometano 1:10:10 (100 mL) como eluyente) produjo el
25 compuesto del título como un sólido (70 mg).

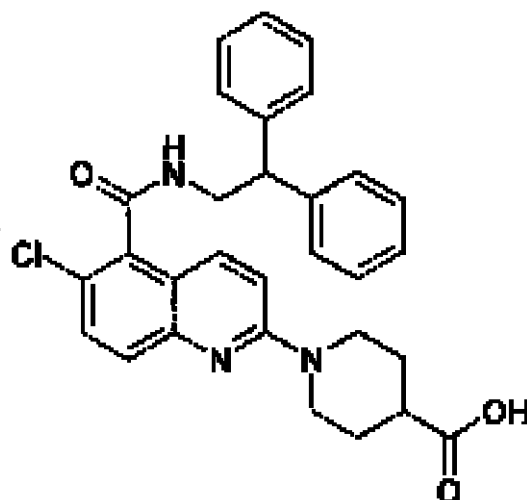
RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 9.76 (1H, t), 7.61-7.38 (5H, m), 7.37-7.23
(3H, m), 4.41 (2H, d), 3.63 (2H, q), 3.16-2.96 (4H, m), 2.63-2.39 (1H, m),
1.95-1.84 (2H, m), 1.65-1.43 (2H, m).

30 MS: APCI(-ve) 470/472 (M-H⁻).

p.f. 250-253°C.

Ejemplo 25

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2,2-difeniletí]amino]carbonil]-2-quinolini]-4-piperidincarboxílico, acetato



5

a) Étil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2,2-difeniletí]amino]carbonil]-2-quinolini]-4-piperidincarboxílico

10 Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 1 usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxycarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y β-fenil-bencenoetanamina (335 mg). La purificación (SiO₂, diclorometano como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (250 mg).

15 RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.78-8.68 (1H, m), 7.55-6.96 (14H, m), 4.45-4.30 (3H, m), 4.14-3.96 (4H, m), 3.20-2.98 (2H, m), 2.76-2.59 (1H, m), 2.01-1.81 (2H, m), 1.54 (2H, q), 1.19 (3H, t).

MS: APCI(+ve) 542/544 (M+H⁺).

20 **b) Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2,2-difeniletí]amino]carbonil]-2-quinolini]-4-piperidincarboxílico, acetato**

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando étil éster del ácido

25 1-[6-cloro-5-[[[2,2-difeniletí]amino]carbonil]-2-quinolini]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 25(a)) (250 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 2M, y el sólido fue recolectado mediante filtración. La purificación (cartucho Varian NH₂ usando

Q5

metanol (100 mL) y luego 5 % de ácido acético en metanol (100 mL) como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (160 mg).

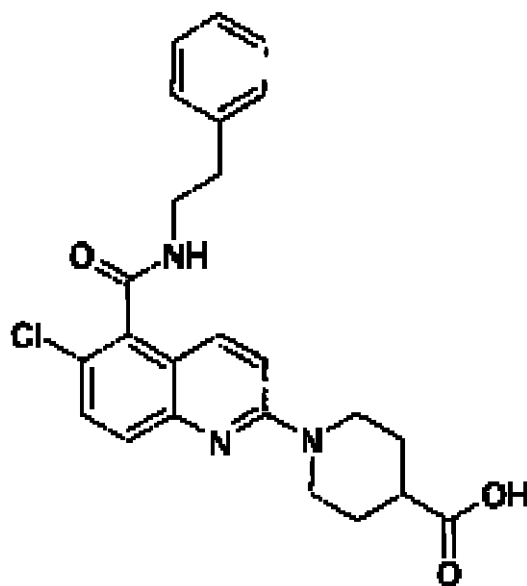
5 RMN ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.73 (1H, t), 7.53-7.19 (12H, m), 7.10 (1H, d), 6.99 (1H, d), 4.46-4.27 (3H, m), 4.01 (2H, t), 3.04 (2H, t), 2.59-2.33 (1H, m), 1.98-1.74 (2H, m), 1.62-1.40 (2H, m).

MS: APCI(-ve) 512/514 ($M-H^+$).

p.f. 180-185°C.

10 **Ejemplo 28**

Ácido 1-[6-cloro-5-[(2-feniletil)amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico



15

a) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[(2-feniletil)amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1 usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxycarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y y

20 bencenoetanamina (175 mg). El sólido resultante fue recristalizado de acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (200 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.71 (1H, t), 7.57-7.47 (3H, m), 7.37-7.19 (8H, m), 4.41 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.60 (2H, q), 3.10 (2H, t), 2.88 (2H, t),

25 2.72-2.62 (1H, m), 1.93 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.19 (3H, t).

47

MS: APCI(+ve) 466/468 (M+H⁺).

b) **Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-feniletil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico**

5

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-feniletil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 26(a)) (200 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 2M y el sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua para dar el compuesto del título (110 mg).

10

RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.26 (1H, s), 8.72 (1H, t), 7.59-7.46 (3H, m), 7.36-7.20 (6H, m), 4.41 (2H, d), 3.60 (2H, q), 3.11 (2H, t), 2.88 (2H, t), 2.62-2.53 (1H, m), 1.92 (2H, d), 1.55 (2H, q).

15

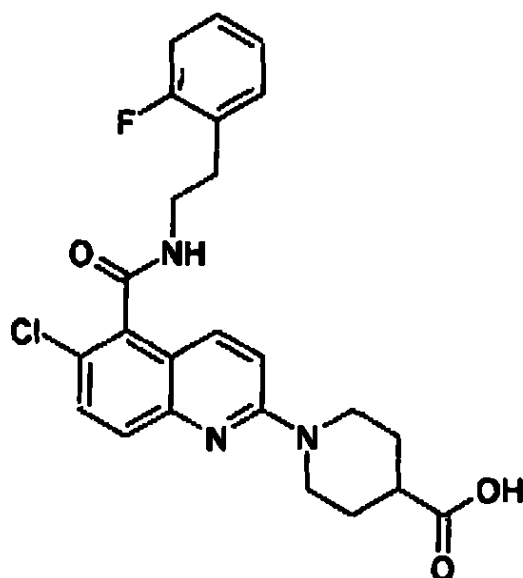
MS: APCI(-ve) 436/438 (M-H⁺).

p.f. 260-262°C.

Ejemplo 27

20

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico



25

Q7

a) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1(b) usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y 2-fluoro-bencenoetanamina (216 mg). El sólido resultante fue recristalizado de acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (260 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.75 (1H, t), 7.57-7.49 (3H, m), 7.41-7.40 (5H, m), 4.42 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.61 (2H, q), 3.10 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.67 (1H, t), 1.92 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.19 (3H, t).
MS: APCI(+ve) 484/486 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

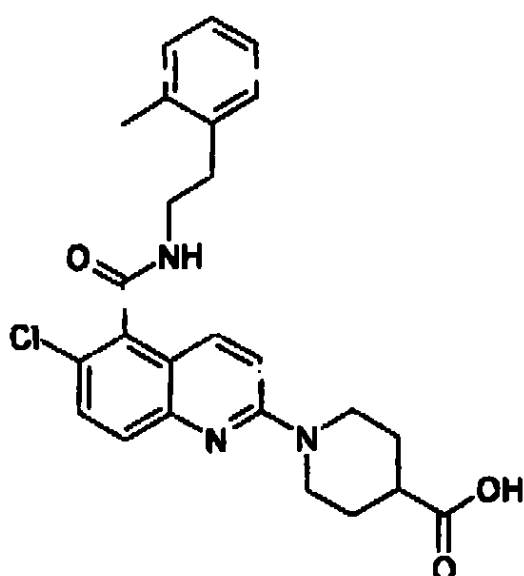
Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 27(a)) (260 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 2M, y el sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua para dar el compuesto del título (125 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.75 (1H, t), 7.57-7.49 (3H, m), 7.41-7.14 (5H, m), 4.41 (2H, d), 3.60 (2H, q), 3.09 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.61-2.52 (1H, m), 1.92 (2H, d), 1.53 (2H, q).
MS: APCI(-ve) 454/456 ($\text{M}-\text{H}^+$).
p.f. 270-272°C.

Ejemplo 28

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

101



a) Etl éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

5

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1 usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y 2-metil-bencenoetanamina (164 mg). El sólido resultante fue recristalizado de acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (180 mg).

10

RMN H^1 (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.76 (1H, t), 7.60-7.51 (3H, m), 7.29-7.13 (5H, m), 4.42 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.54 (2H, q), 3.10 (2H, t), 2.88 (2H, t), 2.73-2.62 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.93 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.19 (3H, t).
MS: APCI(+ve) 480/482 ($M+H^+$).

15

b) Ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

20

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonyl]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 28(a)) (180 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 2M y el sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua para dar el compuesto del título (120 mg).

25

99

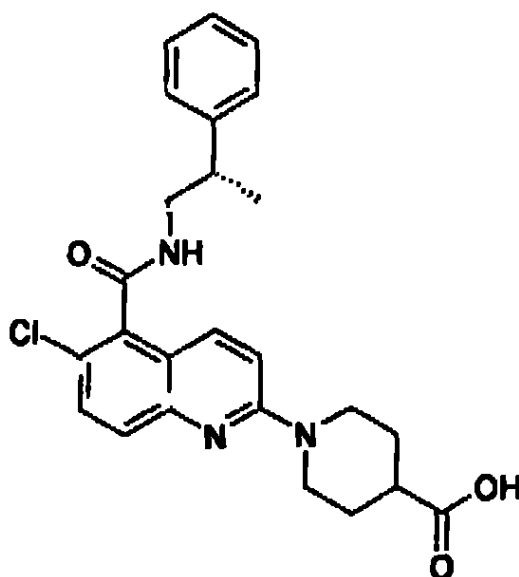
RMN H^1 (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.88 (1H, s), 8.04-7.83 (1H, m), 7.68 (2H, d), 7.44 (1H, s), 7.26-7.10 (4H, m), 4.43 (2H, d), 3.55 (2H, q), 3.41-3.22 (2H, m), 2.89 (2H, t), 2.72-2.60 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.99 (2H, d), 1.65 (2H, d).
MS: APCI(-ve) 450/452 ($M-H^+$).

5 p.f. 237-241°C.

Ejemplo 29

Ácido 1-[6-cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

10



a) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

15

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1(b) usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxycarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23(c)) (220 mg) y (β S)- β -metil-bencenoetanamina (150 mg). El sólido resultante fue recristalizado de acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (230 mg).

20

RMN H^1 (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.67 (1H, t), 7.55-7.47 (2H, m), 7.38-7.23 (6H, m), 7.17 (1H, d), 4.40 (2H, d), 4.07 (2H, q), 3.65 (1H, dt), 3.39 (1H, ddd), 3.15-3.01 (3H, m), 2.71-2.62 (1H, m), 1.92 (2H, d), 1.64 (2H, q), 1.28 (3H, d), 1.18 (3H, t).

25 MS: APCI(+ve) 480/482 ($M+H^+$).

723

b) Ácido 1-[6-cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20(c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 29 (a)) (230 mg). La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH 5 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M y el sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua para dar el compuesto del título (160 mg).

10

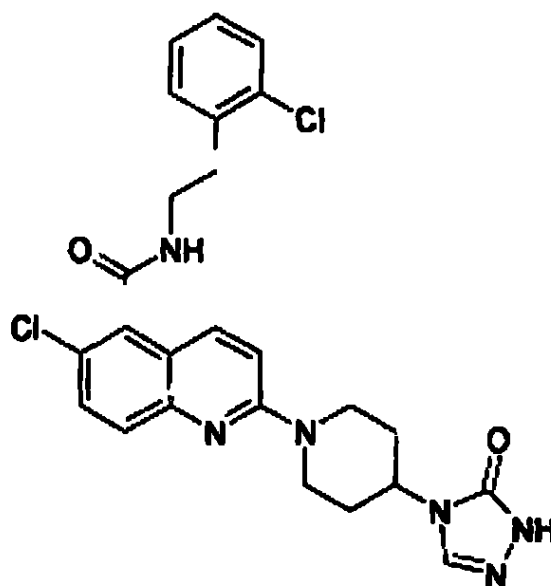
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.35 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.49 (2H, t), 7.35-7.27 (4H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 7.16 (1H, d), 4.33 (2H, d), 3.68-3.59 (1H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.25-3.06 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 1.94 (2H, d), 1.62 (2H, q), 1.30 (3H, d).

15 MS: APCI(-ve) 450/452 (M-H^+).

p.f. 150-153°C.

Ejemplo 30

**6-cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-
20 il)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxamida**



a) 2-Formil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-hidrazincarboxamida

1-(Fenilmetil)-4-piperidinamina (3 g) en diclorometano (10 mL) y trietilamine (4.5 mL) se agregaron por gotas a una solución agitada de trifosgeno (1.55 g) en diclorometano (20 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 30 minutos. La mezcla fue enfriada hasta 0°C y se agregaron formil-hidrazina (1.4 g) y trietilamina (4.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, luego se evaporó hasta sequedad. La purificación (SiO₂, metanol:diclorometano:solución de hidróxido de amonio 5:95:1 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo (2.5 g).

MS: APCI(+ve) 277.2 (M+H⁺).

b) 2,4-Dihidro-4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

2-Formil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-hidrazincarboxamida (Ejemplo 30 (a)) (2.5 g) se dividió entre 5 viales de 10 mL. Se agregó hidróxido de potasio a (5 mL, solución 1 M en metanol) a cada vial y las reacciones se calentaron a 90°C por 35 minutos dentro de un microondas. Las mezclas de reacción combinadas fueron acidificadas hasta pH 6 con ácido carbónico acuoso 2M y luego evaporadas hasta sequedad. La purificación (SiO₂, metanol:diclorometano:ácido acético 15:85:1 como eluyente) produjo el compuesto del subtítulo como un aceite (2.2 g).

MS: APCI(+ve) 259.2 (M+H⁺).

c) 2,4-Dihidro-4-(4-piperidinil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona

2,4-Dihidro-4-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Ejemplo 30(b)) (2.2 g) se dividió entre 2 viales de 10 mL. Se agregaron 1,4-Ciclohexadieno (5 mL) e hidróxido de paladio (270 mg, 20 %p sobre carbono) a cada vial y las reacciones se calentaron a 100°C por 30 minutos dentro de un microondas. Las mezclas de reacciones fueron combinadas. Se agregó etano (50 mL) y agua (50 mL) y la mezcla fue filtrada a través de

tierra diatomácea y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (720 mg).

MS: APCI(+ve) 169.2 (M+H⁺).

5

d) 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxamida

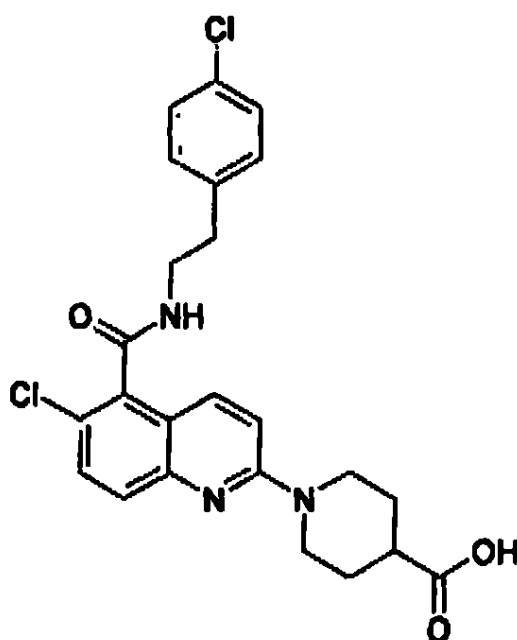
Preparada de acuerdo al método del Ejemplo 13, usando 2,6-dicloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida (Ejemplo 21(c)) (150 mg) y 2,4-dihidro-4-(4-piperidinil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona (Ejemplo 30(c)) (200 mg). La purificación (SiO₂, metanol:diclorometano 2:98 como eluyente) produjo el compuesto del título como un sólido (60 mg).

15 RMN H¹ (400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.78 (1H, t), 7.97 (1H, s), 7.62-7.39 (5H, m), 7.35-7.26 (3H, m), 4.70 (2H, d), 4.13-4.01 (1H, m), 3.63 (2H, q), 3.12-2.96 (4H, m), 1.94 (2H, d), 1.79 (2H, q).

MS: APCI(+ve) 511/513 (M+H⁺).

20 Ejemplo 31

Ácido 1-[6-cloro-5-[[2-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico



a) Etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-([2-(4-clorofenil)etil]amino)carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 1 usando ácido 6-cloro-2-[4-(etoxicarbonil)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxílico (Ejemplo 23 (c)) (220 mg) y 4-cloro-bencenoetanamina (200 mg). El sólido resultante fue recristalizado de acetonitrilo para dar el compuesto del subtítulo (107 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.68 (1H, t), 7.56-7.48 (2H, m), 7.43-7.29 (5H, m), 7.20 (1H, d), 4.41 (2H, d), 4.08 (2H, q), 3.60 (2H, q), 3.11 (2H, t), 2.88 (2H, t), 2.73-2.62 (1H, m), 1.92 (2H, d), 1.55 (2H, q), 1.18 (3H, t).
MS: APCI(+ve) 502 (M+H $^+$).

b) Ácido 1-[6-cloro-5-([2-(4-clorofenil)etil]amino)carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

Preparado de acuerdo al método del Ejemplo 20 (c) usando etil éster del ácido 1-[6-cloro-5-([2-(4-clorofenil)etil]amino)carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico (Ejemplo 31 (a)) (107 mg). La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 6 usando ácido clorhídrico acuoso 2 M y el sólido fue recolectado mediante filtración y lavado con agua para dar el compuesto del título (80 mg).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.45-8.36 (1H, m), 7.64 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.37-7.26 (4H, m), 7.22 (1H, d), 4.34 (2H, d), 3.62 (2H, q), 3.23 (2H, t), 2.91 (2H, t), 2.65-2.54 (1H, m), 1.95 (2H, d), 1.64 (2H, q).
MS: APCI(-ve) 470/472 (M-H $^-$).
p.f. 231-234°C.

30 Análisis Farmacológico

Ciertos compuestos tales como benzoilbenzoil adenosin trifosfato (bbATP) son conocidos por ser agonistas del receptor P2X $_7$, efectuando la formación de poros en la membrana de plasma (Drug Development Research (1996), 37(3), p.126). En consecuencia, cuando el receptor es activado usando bbATP en presencia de etidio bromuro (una sonda de ADN fluorescente), se

observa un aumento en la fluorescencia del bromuro de etidio enlazado al ADN intracelular. El aumento en la fluorescencia se puede usar como una medida de la activación del receptor P2X₇, y por lo tanto, para cuantificar el efecto de un compuesto en el receptor P2X₇.

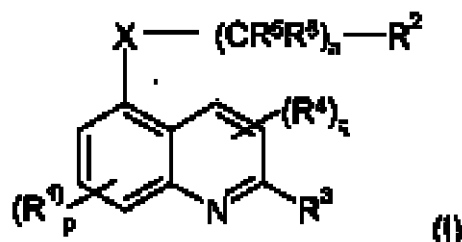
5

De esta forma, cada uno de los compuestos de los títulos de los Ejemplos fue probado para la actividad antagonista en el receptor P2X₇. Así, la prueba se realizó en placas de microtítulo de fondo plano de 96 agujeros, estando los agujeros llenos de 250 µl de solución de prueba que comprende
10 200 µl de una suspensión de células THP-1 (2.5×10^6 células/ml) que contienen bromuro de etidio 10^{-4} M, 25 µl de una solución amortiguadora de alto potasio que contiene bbATP 10^{-5} M, y 25 µl de la solución amortiguadora de alto potasio que contiene compuesto de prueba 3×10^{-5} M. La placa fue cubierta con lámina de plástico e incubada a 37 °C por una hora. La placa
15 fue entonces leída en un lector de placa fluorescente Perkin-Elmer, excitación 520 nm, emisión 595 nm, anchos de abertura: Ex 15 nm, Em 20 nm. Para propósitos de comparación, el bbATP (un agonista del receptor P2X₇) y piridoxal 5-fosfato (un antagonista del receptor P2X₇) se usaron separadamente en las pruebas como controles. A partir de las lecturas
20 obtenidas, se calculó una cifra de pIC₅₀ para cada compuesto de prueba, siendo esta cifra el logaritmo negativo de la concentración del compuesto de prueba necesaria para reducir la actividad agonista de bbATP al 50%. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos demostró actividad antagonista, teniendo una cifra de pIC₅₀ > 5.5. Por ejemplo, la siguiente tabla muestra las
25 cifras de pIC₅₀ para una selección representativa de compuestos:

Compuesto del Ejemplo No.	pIC ₅₀
1	6.5
3	7.5
11	7.3
20	6.1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula



o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, en donde

p es 0, 1 o 2;

10 cada R¹ representa independientemente halógeno o alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁-C₆;

X es C(O)NH o NHC(O);

15 n es 1, 2, 3, 4 o 5;

dentro de cada agrupamiento, CR⁵R⁶, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, fenilo o alquilo C₁-C₆, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalquilo C₃-C₆;

20 R² representa un sistema de anillo insaturado de 4- a 10 miembros que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, -COOR¹³, hidroxilo, -NR¹⁴R¹⁵, -CONR¹⁶R¹⁷, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, -NR²⁰SO₂R²¹, alquilo C₁-C₆, alquiloC₁-C₆carbonilo, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ carboniloxi, alcoxiC₁-C₆carbonilo, hidroxialquilo C₁-C₆ y -S(O)_malquiloC₁-C₆ en donde m es 0, 1 o 2;

30 R³ representa hidrógeno o un grupo -R⁷, -OR⁷, -SR⁷ o -NR⁷R⁸;

q es 0, 1 o 2;

cada R^4 representa independientemente halógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por el menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_1-C_6 ;

- 5 R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 o un sistema de anillo heterocíclico de 3- a 10- miembros saturado o insaturado que comprende al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el alquilo, cicloalquilo y sistema de anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al
- 10 menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, hidroxialquilo C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, cicloalquilo C_3-C_8 , $-NR^9R^{10}$, $-COOR^{22}$, $-CONR^{23}R^{24}$, $-SO_2NR^{25}R^{26}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$ y ZR^{69} o
- 15 alternativamente, R^7 y R^8 pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros saturado, que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y que comprende opcionalmente además un grupo de puente, estando el
- 20 anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, hidroxialquilo C_1-C_6 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, cicloalquilo C_3-C_8 , $-NR^{11}R^{12}$, $-COOR^{29}$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-SO_2NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}SO_2R^{35}$, $Z'R^{69}$, $(CH_2)_{1-6}NR^{70}R^{71}$, SO_2R^{72} , $NR^{73}CONR^{74}SO_2R^{75}$ o $M(CH_2)_{1-6}COOR^{76}$, en donde M representa un enlace, O, S, SO, SO_2 , y un grupo $>NR^{77}$;
- 25

- R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_8 carbonilo, alquenilo C_2-C_7 o alquilo C_1-C_7 , estando cada
- 30 grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, $-NR^{36}R^{37}$, $-COOR^{38}$, $-CONR^{39}R^{40}$, $-SO_2NR^{41}R^{42}$, $-NR^{43}SO_2R^{44}$, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 io, alcoxi C_1-C_6 carbonilo y un sistema de anillo de 3- a 10- miembros, saturado o insaturado que puede comprender al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno,
- 35 oxígeno y azufre, estando el sistema de anillo a su vez opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 , o

alternativamente, R^9 y R^{10} pueden, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7-miembros que comprende además opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo
 5 independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de $-OR^{54}$, $-NR^{55}R^{56}$, $-(CH_2)_t-NR^{57}R^{58}$, en donde t es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, $-COOR^{59}$, $-CONR^{60}R^{61}$, $-SO_2NR^{62}R^{63}$, $-NR^{64}SO_2R^{65}$, hidroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 io, alcoxi C_1-C_6 carbonilo y $Z'R^{66}$;

10

R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 carbonilo, alcoxi C_1-C_6 carbonilo, alqueno C_2-C_7 o alquilo C_1-C_7 , estando cada grupo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, $-NR^{45}R^{46}$, $-COOR^{47}$, $-CONR^{48}R^{49}$,
 15 $-SO_2NR^{50}R^{51}$, $-NR^{52}SO_2R^{53}$, $-NR^{54}C(O)R^{57}$, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 io y alcoxi C_1-C_6 carbonilo;

Z , Z' y Z'' representan independientemente un enlace, O, S, SO, SO_2 , $>NR^{78}$, alqueno C_{1-6} , o un grupo $-O(CH_2)_{1-6}$, $-NR^{79}(CH_2)_{1-6}$ o $-S(O)_p(CH_2)_{1-6}$,
 20 en donde p es 0, 1 o 2;

R^{68} , R^{69} y R^{70} representan independientemente tetrazolilo o un anillo heterocíclico de 5- a 6- miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo anillo heterocíclico está
 25 sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, $=O$, y $=S$, y cuyo anillo heterocíclico puede además estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, nitro, ciano, $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} carbonilo, y un grupo alquilo C_{1-6} cuyo grupo alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente
 30 seleccionado de halógeno y hidroxilo;

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C_1-C_6 ;

35

R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} y R^{35} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6

opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁-C₆;

5 R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁-C₆;

10 R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶², R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, R⁶⁶ y R⁶⁷ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁-C₆; y

15 R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷, R⁷⁸ y R⁷⁹ representa cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁-C₆;

Con las condiciones que:

- 20 (a) cuando X representa NHC(O), p es 0, q es 0, n es 1 y R³, R⁵ y R⁶ representa cada uno independientemente hidrógeno, entonces R² es diferente de un grupo 2-carboxi-fenil; y
- (b) cuando X representa NHC(O), p es 0, q es 0, n es 2, R³ representa hidrógeno y cada R⁵ y R⁶ representa independientemente
- 25 hidrógeno, entonces R² es diferente de un grupo 3,4-diamino-fenilo o un grupo 5-metilo-2-furanilo; y
- (c) cuando X representa C(O)NH, p es 0, q es 0, n es 2, R³ representa hidrógeno y cada R⁵ y R⁶ representa independientemente hidrógeno, entonces R² es diferente de un grupo fenilo no
- 30 sustituido, un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, o un grupo 2-metilo-1H-indol-3-il.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es NHC(O).

35

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 reivindicación 2, en donde R² representa un anillo insaturado de 4-, 5- o 6- miembros que

7/12

comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, $-\text{COOR}^{13}$, hidroxilo, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-\text{S}(\text{O})_m\text{alquiloC}_1\text{-C}_4$, en donde m es 0, 1 o 2.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 representa hidrógeno o un grupo $-\text{R}^7$ o $-\text{NR}^7\text{R}^8$.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde R^7 y R^8 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ ilo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{22}$, $-\text{CONR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ y $-\text{NR}^{27}\text{SO}_2\text{R}^{28}$.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 5- a 6- miembros que comprende además opcionalmente un átomo de nitrógeno de anillo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ ilo, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonilo, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{COOR}^{29}$, $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ y $-\text{NR}^{34}\text{SO}_2\text{R}^{36}$.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dentro de cada agrupación CR^5R^6 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

6-Cloro-2-metil-N-[(2*R*)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida,

6-Cloro-2-metil-*N*-[(2*S*)-2-fenilpropil]-5-quinolincarboxamida,

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-{metil[3-(metilamino)propil]amino}-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

5

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

6-Cloro-2-metil-*N*-(2-feniletil)-5-quinolincarboxamida,

10

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-{3-(etilamino)propil]-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-{3-[(3-hidroxi)propil]amino}propil]-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

15

3,4-Dicloro-*α*-metil-*N*-5-quinolinil-bencenopropanamida,

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-[[2-[(2-hidroxi)etil]amino]etil]amino]-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

20

2-Cloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

2,4-Dicloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

25

4-Cloro-*N*-[6-cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

(*βR*)-*N*-[2-[(3*S*)-3-amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

30

N-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-2-metoxi-bencenopropanamida,

(*βR*)-*N*-[6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(3-hidroxi)propil]amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]-*β*-metil-bencenopropanamida,

35

MCA

(3*R*)-*N*-[6-Cloro-2-[(3*S*)-3-[(2-hidroxietyl)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolinil]- β -metil-bencenopropanamida,

5

N-[6-Cloro-2-(1-piperazinil)-5-quinolinil]-bencenopropanamida,

N-[2-[(3*S*)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-5-quinolinil]-2-cloro-bencenopropanamida,

10

2-Cloro-*N*-[6-cloro-2-[(3*S*)-3-[(2-hidroxietyl)amino]-1-pirrolidinil]-6-quinolinil]-bencenopropanamida,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[3-(2-clorofenil)-1-oxopropil]amino]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

15

2-[(3*S*)-3-Amino-1-pirrolidinil]-6-cloro-*N*-[2-(2-clorofenil)etil]-5-quinolincarboxamida,

20

6-Cloro-*N*-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[(3*S*)-3-[(2-hidroxietyl)amino]-1-pirrolidinil]-5-quinolincarboxamida,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

25

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

30

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[2-(2-fluorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

35

Ácido 1-[6-cloro-5-[[2-(2-metilfenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

145

Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[(2S)-2-fenilpropil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico,

5 6-Cloro-N-[2-(2-clorofenil)etil]-2-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-piperidinil]-5-quinolincarboxamida, y

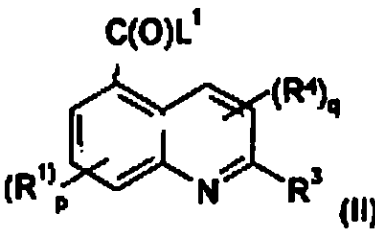
Ácido 1-[6-Cloro-5-[[[2-(4-clorofenil)etil]amino]carbonil]-2-quinolinil]-4-piperidincarboxílico

10

y todas sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de formula (I) como se definió en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o
15 solvato de este, que comprende

(a) la reacción de un compuesto de formula



20

en donde L¹ representa un grupo saliente (e.g. hidroxilo o halógeno) y p, q, R¹, R³ y R⁴ con como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula

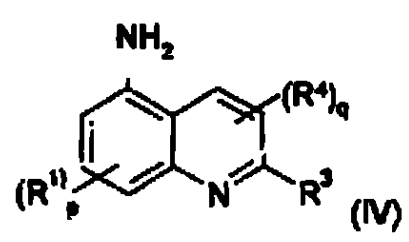
25



en donde n, R², R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I); o

(b) la reacción de un compuesto de formula

30



en donde p, q, R¹, R³ y R⁴ son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula

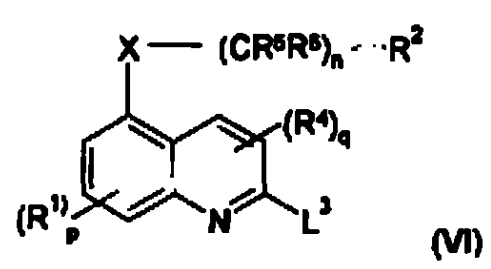
5



en donde L² representa un grupo saliente (e.g. hidroxilo o halógeno) y n, R², R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I); o

10

(c) cuando R³ representa un grupo -NR⁷R⁸, la reacción de un compuesto de formula



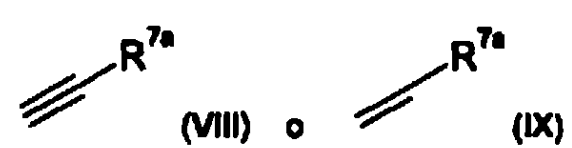
15

en donde L³ es un grupo saliente (e.g. cloruro, bromuro, fluoruro, yoduro, paratoluensulfonato o metanosulfonato) y n, p, q, X, R¹, R², R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (VII), H-NR⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son como se definieron en la formula (I); o

20

(d) cuando R³ representa un grupo R⁷ en donde R⁷ es un grupo alquilo C₃-C₁₀ opcionalmente sustituido, la reacción de un compuesto de formula (VI) como se definió en (c) antes, con un compuesto de formula

25



en donde R^{7a} representa un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido como se definió para R^7 en la fórmula (I), opcionalmente seguido por una reacción de hidrogenación; o

- 5 (e) cuando R^3 representa un grupo R^7 , en donde R^7 es $-(CH_2)_2NR^8R^{10}$, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) como se definió en (c) anterior, con un compuesto de fórmula



10

en donde L^4 es un grupo saliente (eg. trialkilestano, dialquilboro o zinc), seguido por la reacción con un compuesto de fórmula (XI), HNR^8R^{10} , en donde R^8 y R^{10} son como se definieron en la fórmula (I); o

- 15 (f) cuando R^3 representa un grupo R^7 , en donde R^7 es $-CH_2NR^8R^{10}$, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) como se definió en (c) anterior, con un compuesto de fórmula (X) como se definió en (e) anterior, seguido por una reacción de oxidación y luego por una reacción con un compuesto de fórmula (XI) como se definió en (e) anterior, bajo condiciones de aminación reductiva; o
- 20

- (g) cuando R^3 representa un grupo R^7ZR^{8a} o NR^7R^8 , en donde R^7 y/o R^8 están sustituidos por un grupo $Z'R^{8a}$, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros, sustituido por un grupo $Z'R^{8a}$, y R^{8a} o R^{8b} es tetrazolilo, la
- 25
- reacción de un grupo de fórmula (XII) o (XIII)



30

con un compuesto de fórmula GN_3 , en donde G es sodio, un trialkilsililo, un alquilestano o amonio, para producir un grupo de fórmula (I), en donde R^7 , R^8 , Z, Z' son como se definieron en la fórmula (I); o

- 35 (h) cuando R^3 representa un grupo R^7ZR^{8a} o NR^7R^8 , en donde R^7 y/o R^8

y opcionalmente después de llevar a cabo (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) o (i), uno o más de los siguientes:

- 5 • convertir compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
- formar una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto.

10 10. Un compuesto de fórmula (VI) como se definió en la reivindicación 9.

11. (βR) -N-(2,6-Dicloro-5-quinolinil)- β -metil-bencenopropanamida.

15 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 to 8 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 13. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 12, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.

30 15. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoidea.

35 16. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas.

17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad obstructiva de las vías aéreas es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5

18. El uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de osteoartritis.

10

19. El uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de arteroesclerosis.

15

20. Un método para el tratamiento de artritis reumatoidea u osteoartritis que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20

21. Un método para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

25

110

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-01-18-039
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN TERAPIA", documento escrito en inglés y en español.

Yo, Kenneth Peter Byass, Notario Público, ejerciendo en 80/81 Wood Gate, Loughborough en el Condado de Leicestershire, Inglaterra, por el presente certifico que el documento adjunto ha sido de acuerdo con las leyes de Inglaterra firmado por Rhonan Ford, Paul Willis y Toby Thomson, habiéndose ellos identificado ante mí a satisfacción.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he colocado mi firma y sello oficial este día 20 de diciembre de dos mil cinco.

Sello Notarial

{firma: ilegible}

Notario Público

112

119

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Kenneth Peter Byass
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario

Certificado

- | | |
|--|--------------------------------|
| 5. en Londres | 6. el día 05 de enero de 2006. |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth | |
| 8. No. 0895372 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth | K. Khan |
| | Por el Secretario de Estado |

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de enero de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

123

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

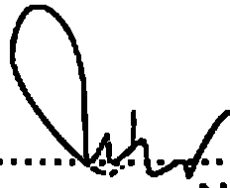
407238
Anda Escobar
SECRETARÍA DE
GOBIERNO DESEMPLEO
Y FOMENTO DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

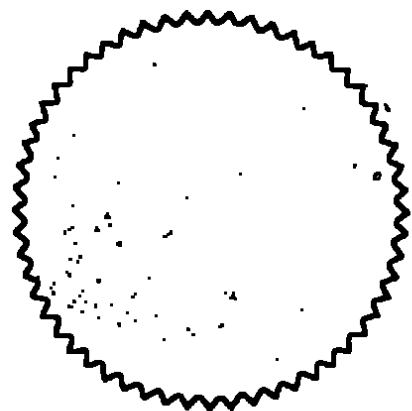
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 FEB 19 A 11:29
Uuy
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

I, **KENNETH PETER BYASS**, Notary Public, practising at
80/81 Wood Gate, Loughborough in the County of
Leicestershire, England, hereby certify that the annexed
document has in accordance with English law been signed
By **RHONAN FORD, PAUL WILLIS** and **TOBY
THOMPSON** they having identified themselves to me to
my satisfaction

IN TESTIMONY whereof I have hereunto set my hand and
seal of office this 20th day of December Two thousand
and five


.....
Notary Public



APOSTILLÉ

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Kenneth Peter Byrnes
a été signé par

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

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

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. date 05 January 2006

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

8. Number/num No **G895372**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: K. Khan



[Handwritten signature]

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

[Handwritten mark]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Rhonan FORD
Toby THOMPSON
Paul WILLIS

domiciled in

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH, United
Kingdom
(same address for all inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

QUINOLINE DERIVATES AND THEIR USE IN THERAPY

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


Rhonan FORD


Paul WILLIS

TRASPASO

abajo firmado

Rhonan FORD
Toby THOMPSON
Paul WILLIS

domiciliado en

AstraZeneca R&D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH,
Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

DERIVADOS DE QUINOLINA Y SU USO EN
TERAPIA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia.

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


Toby THOMPSON

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 8586724 0488346
Fecha (MM/AA): 2015-01-25 15:31:02 Folios: 125
Trámite: 001 PCT-PATENT 376 FASE NÚM. 1 401 PRESENTE:
Dependencia: DE LA DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◇ Descripción de la invención ☒ 29
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

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

124

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 4

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLORENDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 6724
	Solicitud internacional	SE2004/001144
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	75
	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.

Cómpase
Dado en Bogotá DC,

02 MAR 2006

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

jramos

128