



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-38136

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPIRIMID-4-ONA COMO ANTAGONISTAS
MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESION Y
ANSIEDAD"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 495/04

A61K 31/479 A61P 3/24
25/24

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 21 ABR 2006

55

Completado

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-035136-00000-0000 Fax: 2006-04-21 18:02:56
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMII Eje 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 124

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 23-05-06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra
Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: BARVIAN, Kevin, K.; HANDLON, Anthony, L.; HERTZOG, Donald, L. y HYMAN, Clifton, E.

Dirección: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/034846

Fecha: 21/10/04

Publicación Internacional No. WO 2005/042541 A1

Fecha: 12/05/05

⑥

Título (54): "DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPIRIMID-4-ONA COMO ANTAGONISTAS MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 495/04

A 61 K 31/079 A6P 2/04; 25/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

23.10.03

(31) Número de Solicitud

60/513,800

⑨

Comprobante de Pago No. 06-27.079

Fecha: 7 de Abril de 2006

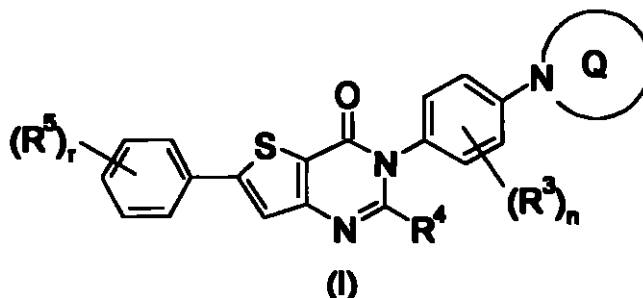
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones.)
- ☐ Copia del Reporte Examen Preliminar Internacional.
- ☐ Traducción del Reporte Examen Preliminar Internacional.
- ☐ 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, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICALTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Uuaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 27,079
FECHA : ABRIL 7 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-038136- -00000-0000 Fed: 2006-04-21 18:02:56
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 124

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49930954	07/04/2006	5,968,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

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

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por Martin E Buchner

3. actuando como Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres

6. el 26 de agosto de 2004

7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth

8. Número G499865

9. Sello/Estampilla

10. Firma: (ilegible)

Sello de la Oficina de Asuntos

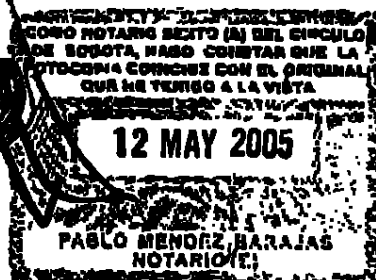
M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

SCRIVENER
NOTARIES

DE PINNA
Telephone: +44 (0)20 7238 5520 85 Pinna City London W1J 0LJ
Facsimile: +44 (0)20 7238 5505 DE No. 4051 Pinna City 8

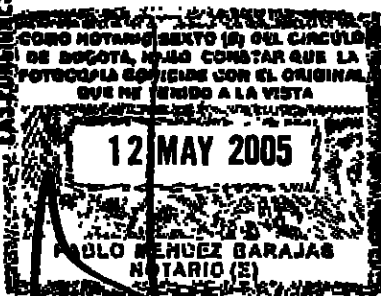


MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Andrés Escobar

COTIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS EDICIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

mes

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Exteriores y del Commonwealth

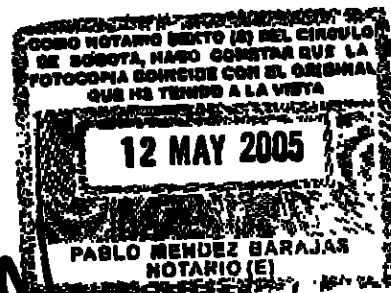
Por el Secretario de Estado

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 en 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 autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

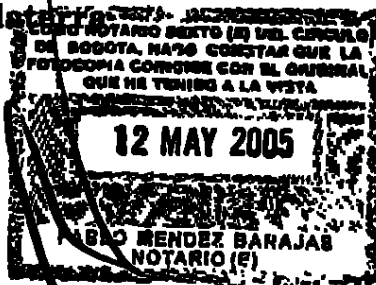
QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 / a été signé par **Martin E Buchner**
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/A Londres
6. the/le **26 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 Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G499865**
9. Stamp: / timbre:
10. Signature: **M. Monaghan**



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.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlessex UB6 0NN
Inglaterra**

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 parágrafo 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 designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, puedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno tanto 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 licitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier otro que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

do y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlessex UB6 0NN
Great Britain**

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

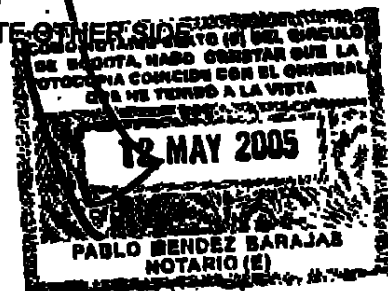
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this **23 AUG 2004**

**Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Officer**

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Software House - Integración & SV

8

Expediente No		06038136	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene una figura

A

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PR60546WO	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/034846	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 21/10/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 23/10/2003
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así: DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPIRIMID-4-ONA COMO ANTAGONISTAS MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

Folios 9 extracto 10 y 11 tarjetas

10 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/034846

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D495/04 A61K31/519 A61P3/04 A61P25/22 A61P3/10
A61P25/24

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, EMBASE, BIOSIS, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24 de abril de 2003 (2003-04-24) reivindicaciones; Fórmula (Ia); ejemplos K31 y L5	1-27

☐ 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

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

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

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

29 de marzo de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/04/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kirsch, C

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/034846

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03033476	A	24-04-2003	BR	0213040 A	05-10-2004
			BR	0213242 A	28-09-2004
			CA	2463508 A1	24-04-2003
			CA	2463509 A1	24-04-2003
			CZ	20040498 A3	14-07-2004
			CZ	20040499 A3	18-08-2004
			EP	1442025 A1	04-08-2004
			EP	1436267 A1	14-07-2004
			HU	0402335 A2	28-02-2005
			HU	0402346 A2	28-02-2005
			NZ	531911 A	26-11-2004
			WO	03033476 A1	24-04-2003
			WO	03033480 A1	24-04-2003
			US	2005059651 A1	17-03-2005
			US	2004220404 A1	04-11-2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional No.
PCT/US2004/034846

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación de Item 2 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.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 17-20 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos de los compuesto/composición.

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 No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 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.

PCT

13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PR60546NO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/034846	International filing date (day/month/year) 21/10/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 23/10/2003
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

3 - (4-AMINOPHENYL) THIENOPYRIMID-4-ONE DERIVATIVES AS MCH R1 ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF OBESITY, DIABETES, DEPRESSION AND ANXIETY

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 29.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

14

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 A61K31/519 A61P3/04 A61P25/22 A61P3/10
A61P25/24

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/033476 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; CARPENTER, ANDREW, J; COOPER, JOEL, P; HANDLON) 24 April 2003 (2003-04-24) Claims; Formula (Ia); examples K31 and L5	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2005

Date of mailing of the international search report

06/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patenthaus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/034846

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/034846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03033476	A	24-04-2003	
		BR 0213040 A	05-10-2004
		BR 0213242 A	28-09-2004
		CA 2463508 A1	24-04-2003
		CA 2463509 A1	24-04-2003
		CZ 20040498 A3	14-07-2004
		CZ 20040499 A3	18-08-2004
		EP 1442025 A1	04-08-2004
		EP 1436267 A1	14-07-2004
		HU 0402335 A2	28-02-2005
		HU 0402346 A2	28-02-2005
		NZ 531911 A	26-11-2004
		WO 03033476 A1	24-04-2003
		WO 03033480 A1	24-04-2003
		US 2005059651 A1	17-03-2005
		US 2004220404 A1	04-11-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family groups) (January 2004)

16

79

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de mayo de 2005 (12.05.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/042541 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 495/04,
A61K 31/519, A61P3/04, 25/22, 3/10, 25/24

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/034846

(22) Fecha de Registro Internacional: 21 de octubre de 2004
(21.10.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/513,800 23 de octubre de 2003 (23.10.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): BARVIAN, Kevin, K [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HANDLON, Anthony, L. [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HERTZOG, Donald, L. [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HYMAN, Clifton, E [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(74) Agente: LEVY, David, J. et al; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

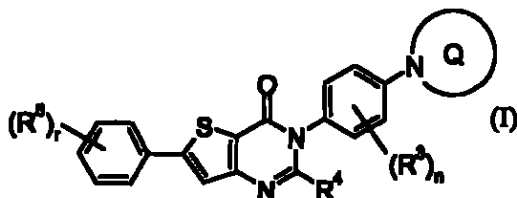
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

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

(54) Título: : DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPIRIMID-4-ONA COMO ANTAGONISTAS MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD



La presente invención se refiere a arilaminas novedosas las cuales son antagonistas del receptor 1 de hormona concentradora de melanina (MCH R1), a composiciones farmacéuticas que las contienen, procesos para su preparación, y a su uso en medicinas para el tratamiento de obesidad, diabetes, depresión y/o ansiedad. Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 May 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042541 A1

(51) International Patent Classification: C07D 495/04, A61K 31/519, A61P 3/04, 25/22, 3/10, 25/24

(74) Agents: LEVY, David, J et al.; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/034846

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 21 October 2004 (21.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 23 October 2003 (23.10.2003) US
60/513,800

(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, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GH); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors and

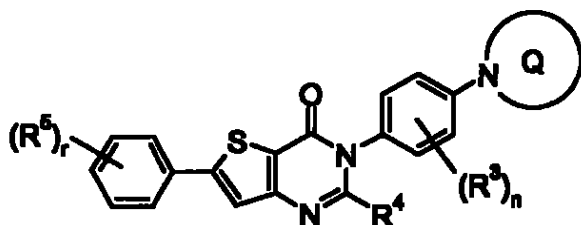
(73) Inventors/Applicants (for US only): BAEVIAN, Kevin, K [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HANDLON, Anthony, L [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HERTZOG, Donald, L [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US). HYMAN, Clifton, E [US/US]; GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, PO Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709 (US).

Published:

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

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

(54) Title: 3-(4-AMINOPHENYL)THIENOPYRIMID-4-ONE DERIVATIVES AS MCH R1 ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF OBESITY, DIABETES, DEPRESSION AND ANXIETY



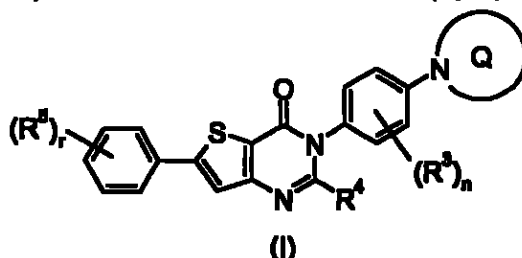
(57) Abstract: This invention relates to novel arylamines which are antagonists of the melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCH R1), to pharmaceutical compositions containing them, to processes for their preparation, and to their use in medicines for the treatment of obesity, diabetes, depression, and/or anxiety. Compounds of the invention have the formula:

WO 2005/042541 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la Fórmula (I) que comprende:



una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde:

el anillo Q es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros o un
 10 anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros, en donde el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros y el anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros contiene el átomo de nitrógeno ilustrado, y opcionalmente, uno o 2 más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y
 15 S, y en donde el anillo heterocíclico y el anillo heterocíclico bicíclico son opcionalmente sustituidos de una a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en fenilo, C₁₋₃alquilo, hidroxilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃hidroxialquilo, oxo, halo, y
 20 -O(CH₂)_qC(O)R⁶ en donde q es 0 a 2 y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, y arilo;

cada R³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₃ hidroxialquilo, trihalometilo, trihalometoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆
 25

2i

dialquilamino, hidroxí, ciano, acetilo, C₁₋₆alquiltio, y halo; y n es 0 a 4;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆ alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆ cicloalquilo, y C₁₋₃ alquiltio;

cada R⁵ es seleccionada independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ dialquilamino, hidroxí, ciano, acetilo, C₁₋₆ alquiltio, y halo; y r es 0 a 5, siempre y cuando r sea 0, el anillo Q es sustituido de uno a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, C₁₋₃ alquilo, hidroxí, C₁₋₃ alcoxi, oxo, y halo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, y en donde el anillo heterocíclico y el anillo bicíclico heterocíclico son sustituidos opcionalmente de una a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo, hidroxí, C₁₋₃ alcoxi, oxo, halo, y -O(CH₂)_qC(O)R⁶ en donde q es 0-1 y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi, o arilo.

3.- El compuesto de conformidad con la

25

↗

reivindicación 2, caracterizado porque el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido una vez.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el anillo Q es 3-
5 hidroxipirrolidina.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 0 a 2.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque cada R³ es
10 seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo de cadena recta o ramificada, C₁₋₃ alcoxi, trihalometilo, C₁₋₃ dialquilamino, ciano, acetilo, C₁₋₃ alquiltio, y halo; y n es 1.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R³ es metoxi.

8.- El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un C₁₋₃ alquilo de cadena recta o ramificada.

9.- El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 8, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R⁵ es
seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo de
cadena recta o ramificada, C₁₋₃ alcoxi, trihalometilo, C₁₋₃
25 dialquilamino, ciano, acetilo, C₁₋₃ alquiltio, y halo; y r es 1

ó 2.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R⁵ es halo; y r es 1.

12.- El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 11, caracterizado porque R⁵ es cloro.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
10 metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona; y

15 6-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-
ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto es 6-
(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
20 metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en combinación con al menos una especie seleccionada del grupo que consiste en
25 un agente para tratar diabetes, un agente para tratar

hipertensión y un agente para tratar arteriosclerosis.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en combinación con al
5 menos una especie para el tratamiento de obesidad seleccionada del grupo que consiste en (i) factor neurotrófico ciliar humano, (ii) un antagonista CB-1 o agonista inverso, (iii) un inhibidor de recaptación de neurotransmisor, (iv) un inhibidor de lipasa, (v) un agonista
10 MC4R, (vi) un agonista 5-HT2c, (vii) un antagonista del receptor de ghrelina, (viii) un agonista del receptor CCK-A, (ix) un antagonista NPY Y1, (x) PYY₃₋₃₆, y (xi) un activador PPAR.

17.- Un método para el tratamiento de obesidad, depresión, o ansiedad en un mamífero, en donde el método
15 comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

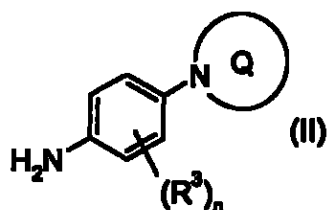
20 18.- El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el mamífero es un humano.

19.- Un método para tratar obesidad, diabetes, depresión o ansiedad en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva de una composición
25 farmacéutica que contiene un compuesto de conformidad

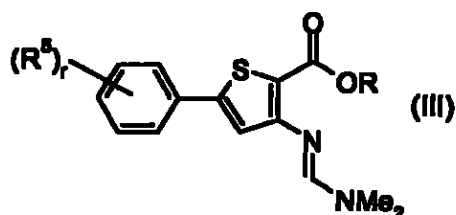
con la reivindicación 1, una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable al mamífero.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 5 19, caracterizado porque el mamífero es un humano.

21.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende hacer reaccionar una anilina de la Fórmula (II)



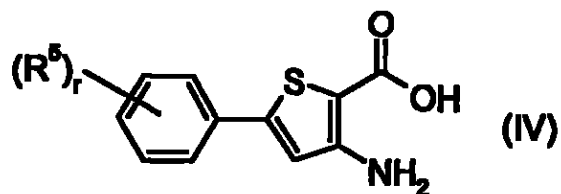
15 con un compuesto de la Fórmula (III)



20 y al mismo tiempo calentar en un solvente; en donde el anillo Q, R^3 , R^5 , n y r son tal como se definió en la Fórmula (I), R es C_{1-4} alquilo, y R^4 es H.

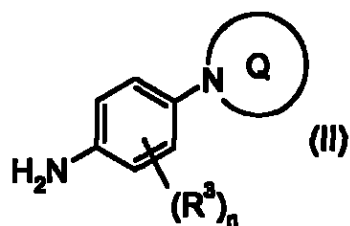
22.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, 25 caracterizado porque el proceso acopla un aminoácido de la

Fórmula (IV).



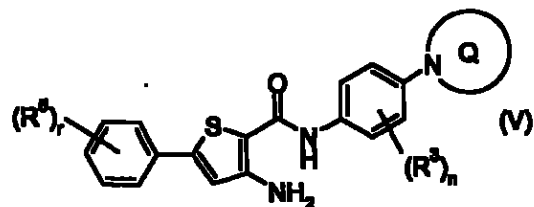
5

con una anilina de la Fórmula (II)



10

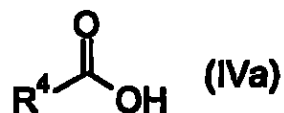
en un solvente en la presencia de al menos un agente de acoplamiento para producir un compuesto de la Fórmula (V).



15

y ciclar el compuesto de la Fórmula (V) con un ácido de la Fórmula (IVa)

20

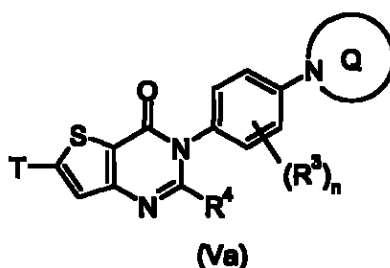


para formar un compuesto de la Fórmula (I) y en donde el anillo Q, R³, R⁴, R⁵, n, y r son tal como se definió en la Fórmula (I).

25

23.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto de la Fórmula (Va).

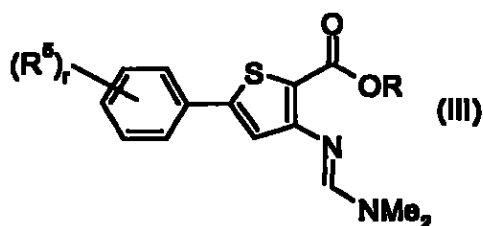
5



- 10 (i) con un ácido borónico y un catalizador de paladio utilizando una reacción de acoplamiento Suzuki o (ii) con un reactivo de organoestano y un catalizador de paladio utilizando una reacción de acoplamiento Stille y en donde el
- 15 (i) y T es un grupo saliente.

24.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno que comprende acoplar un éster amino de la Fórmula (III) en donde R es C₁-

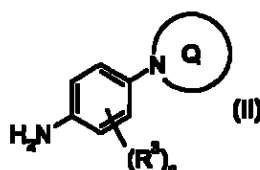
20 4 alquilo



25

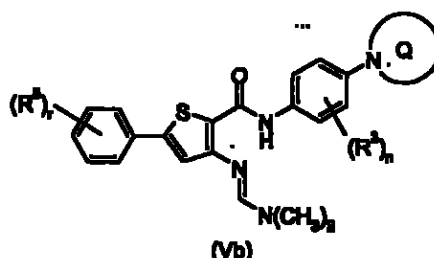
28

con una anilina de la Fórmula (II)



5

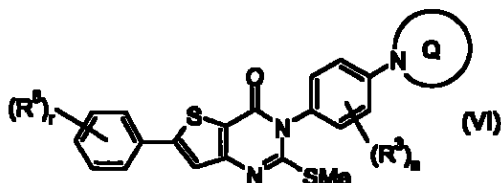
en un solvente en la presencia de trimetilaluminio para producir un compuesto de la Fórmula (Vb).



10

y ciclar el compuesto de la Fórmula (Vb) para formar un compuesto de la Fórmula (I) y en donde el anillo Q, R³, R⁵, n y r son tal como se definió en la Fórmula (I).

25.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno que comprende hacer reaccionar un compuesto que contiene azufre de la Fórmula (VI).



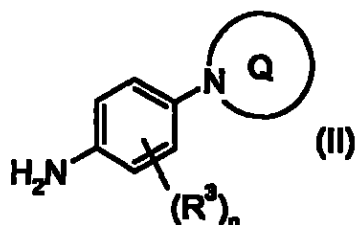
con un agente de reducción de níquel Raney en la presencia de un solvente y en donde el anillo Q, R³, R⁵, n y r son tal

25

28

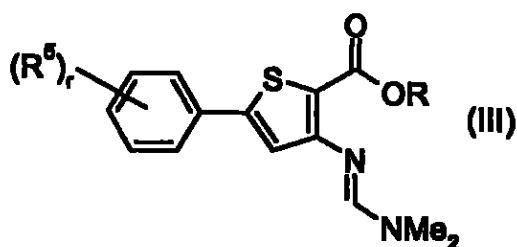
como se definió en la Fórmula (I).

26.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 es hidrógeno que comprende el
5 tratamiento de una amina de la Fórmula (II).



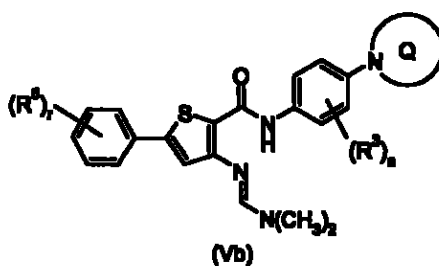
10

con una base fuerte tal como hexametildisilazano de sodio y la reacción con un éster de la Fórmula (III) en donde R es C_{1-4} alquilo.



15

en un solvente tal como tetrahydrofurano para producir un
20 compuesto de la Fórmula (Vb)



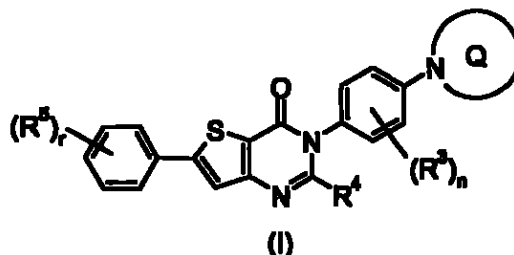
25

y ciclar el compuesto de la Fórmula (Vb) para formar un compuesto de la Fórmula (I) y en donde el anillo Q, R³, R⁵, n y r son tal como se definió en la Fórmula (I) y R⁴ es hidrógeno.

- 5 27.- El uso de un compuesto de la Fórmula (I), una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente del mismo en la fabricación de una medicina, especialmente una medicina para el tratamiento de obesidad, diabetes, depresión, o ansiedad en un mamífero, preferentemente un humano.

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I) comprising:



a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof, wherein:

ring Q is a 3-7 membered heterocyclic ring or a 7-11 membered bicyclic heterocyclic ring, wherein said 3-7 membered heterocyclic ring and said 7-11 membered bicyclic heterocyclic ring contain the depicted nitrogen atom and, optionally, 1 or 2 more heteroatoms selected from the group consisting of O and S, and wherein each of said heterocyclic ring and said bicyclic heterocyclic ring is optionally substituted one to four times by at least one substituent selected independently from the group consisting of phenyl, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ hydroxyalkyl, oxo, halo, and -O(CH₂)_qC(O)R⁶ wherein q is 0 to 2 and R⁶ is selected from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, and aryl;

each R³ is selected independently from the group consisting of C₁₋₆ straight or branched alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ hydroxyalkyl, trihalomethyl, trihalomethoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ dialkylamino, hydroxy, cyano, acetyl, C₁₋₆ alkylthio, and halo; and n is 0 to 4;

R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₆ straight or branched alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, and C₁₋₃ alkylthio;

each R⁵ is selected independently from the group consisting of C₁₋₆ straight or branched alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, trihalomethyl, trihalomethoxy, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ dialkylamino, hydroxy, cyano, acetyl, C₁₋₆ alkylthio, and halo; and r is 0 to 5, with the proviso that when r is 0,

the ring Q is substituted one to four times by at least one substituent selected independently from the group consisting of phenyl, C₁₋₃ alkyl, hydroxy, C₁₋₃ alkoxy, oxo, and halo.

2. The compound according to Claim 1 wherein ring Q is a 5-6 membered heterocyclic ring or a 7-10 membered bicyclic heterocyclic ring, and wherein said heterocyclic ring and said bicyclic heterocyclic ring are optionally substituted one to four times by at least one substituent selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, hydroxy, C₁₋₃ alkoxy, oxo, halo, and -O(CH₂)_qC(O)R⁶ wherein q is 0-1 and R⁶ is selected from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, or aryl.

3. The compound according to Claim 2 wherein ring Q is a 5-membered heterocyclic ring substituted one time.

4. The compound according to Claim 3 wherein ring Q is 3-hydroxypyrrolidine.

5. The compound according to Claim 1 wherein n is 0 to 2.

6. The compound according to Claim 5 wherein each R³ is selected from the group consisting of C₁₋₃ straight or branched alkyl, C₁₋₃ alkoxy, trihalomethyl, C₁₋₃ dialkylamino, cyano, acetyl, C₁₋₃ alkylthio, and halo; and n is 1.

7. The compound according to Claim 6 wherein R³ is methoxy.

8. The compound according to Claim 1 wherein R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen and a C₁₋₃ straight or branched alkyl.

9. The compound according to Claim 8 wherein R⁴ is hydrogen.

 15

10. The compound according to Claim 1 wherein each R^5 is selected from the group consisting of C_{1-3} straight or branched alkyl, C_{1-3} alkoxy, trihalomethyl, C_{1-3} dialkylamino, cyano, acetyl, C_{1-3} alkylthio, and halo; and r is 1 or 2.

11. The compound according to Claim 10 wherein R^5 is halo; and r is 1.

12. The compound according to Claim 11 wherein R^5 is chloro.

13. The compound according to Claim 1 wherein the compound is selected from the group consisting of

6-(4-chlorophenyl)-3-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-3-methoxyphenyl}thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one;

6-(4-chlorophenyl)-3-{4-[(3*S*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-3-methoxyphenyl}thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one;

6-(4-fluorophenyl)-3-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-3-methoxyphenyl}thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one; and

6-(4-chlorophenyl)-3-(3-methoxy-4-pyrrolidin-1-ylphenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one.

14. The compound according to Claim 13 wherein the compound is 6-(4-chlorophenyl)-3-{4-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-3-methoxyphenyl}thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one.

39

15. The compound of Claim 1, a salt, a solvate, or physiologically functional derivative thereof in combination with at least one species selected from the group consisting of an agent for treating diabetes, an agent for treating hypertension, and an agent for treating arteriosclerosis.

16. The compound of Claim 1, a salt, a solvate, or a physiologically functional derivative thereof in combination with at least one species for the treatment of obesity selected from the group consisting of (i) human ciliary neurotrophic factor, (ii) a CB-1 antagonist or inverse agonist, (iii) a neurotransmitter reuptake inhibitor, (iv) a lipase inhibitor, (v) an MC4R agonist, (vi) a 5-HT_{2c} agonist, (vii) a ghrelin receptor antagonist, (viii) a CCK-A receptor agonist, (ix) an NPY Y1 antagonist, (x) PYY₃₋₃₆, and (xi) a PPAR activator.

17. A method of treating obesity, diabetes, depression, or anxiety in a mammal comprising the administration to said mammal of an effective amount of a compound of Claim 1, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof.

18. The method of claim 17 wherein said mammal is a human.

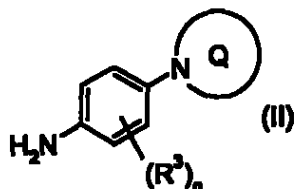
19. A method of treating obesity, diabetes, depression, or anxiety in a mammal comprising the administration of an effective amount of a pharmaceutical composition containing a compound of Claim 1, a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or physiologically functional derivative thereof and pharmaceutically acceptable excipient to said mammal.

20. The method of claim 19 wherein said mammal is a human.

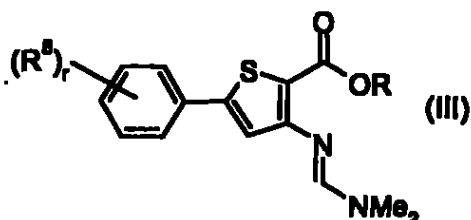
39

35

21. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 comprising reacting an aniline of Formula (II)

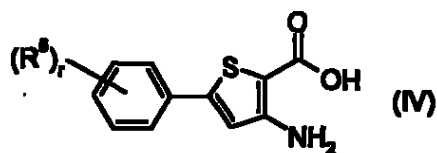


with a compound of Formula (III)

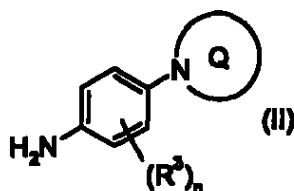


while heating in a solvent; wherein ring Q, R^3 , R^5 , n, and r are as defined in Formula (I), R is C_{1-4} alkyl, and R^4 is H.

22. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 comprising coupling an amino acid of Formula (IV)

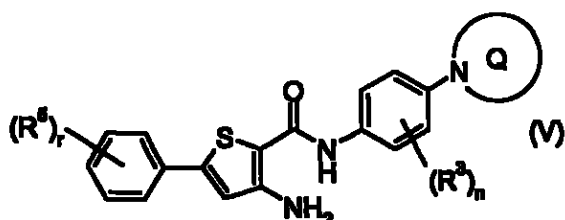


with an aniline of Formula (II)

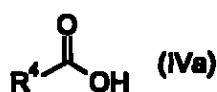


in a solvent in the presence of at least one coupling agent to produce a compound of Formula (V)

35

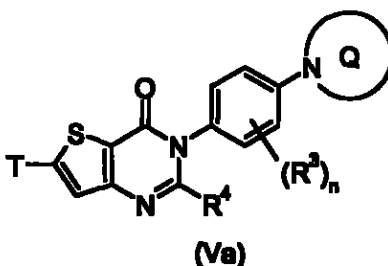


and cyclizing said compound of Formula (V) with an acid of Formula (IVa)



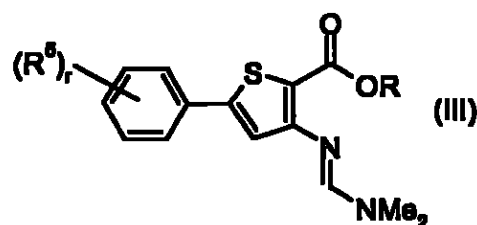
to form a compound of Formula (I) and wherein ring Q, R³, R⁴, R⁵, n, and r are as defined in Formula (I).

23. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 comprising reaction of a compound of Formula (Va)



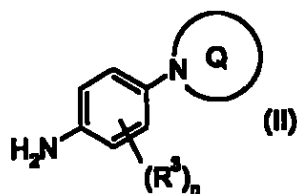
(i) with a boronic acid and a palladium catalyst using a Suzuki coupling reaction or (ii) with an organostannane reagent and a palladium catalyst using a Stille coupling reaction and wherein ring Q, R³, R⁴, n, and r are as defined in Formula (I) and T is a leaving group.

24. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 wherein R⁴ is hydrogen comprising coupling an amino ester of Formula (III) wherein R is C₁₋₄ alkyl

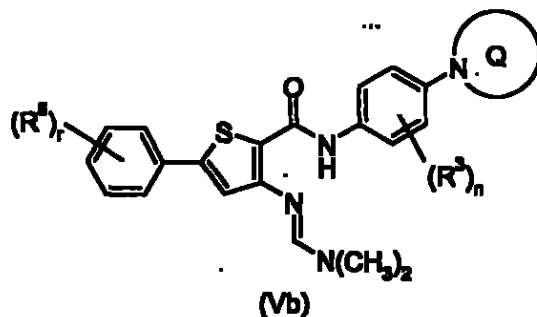


37

with an aniline of Formula (II)

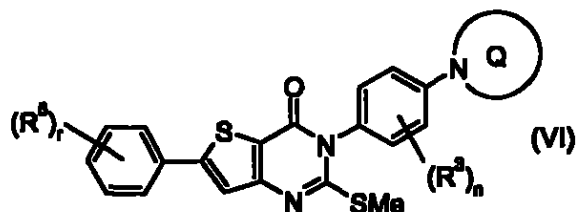


in a solvent in the presence of trimethylaluminum to produce a compound of Formula (Vb)



and cyclizing said compound of Formula (Vb) to form a compound of Formula (I) and wherein ring Q, R^3 , R^5 , n , and r are as defined in Formula (I).

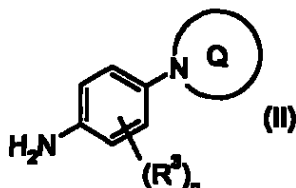
25. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 wherein R^4 is hydrogen comprising reacting a sulfur-containing compound of Formula (VI)



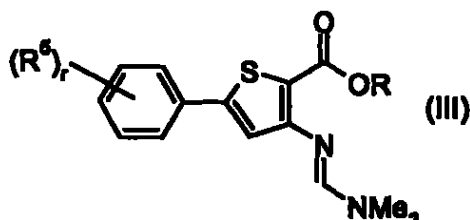
with a Raney nickel reducing agent in the presence of a solvent and wherein ring Q, R^3 , R^5 , n , and r are as defined in Formula (I).

66

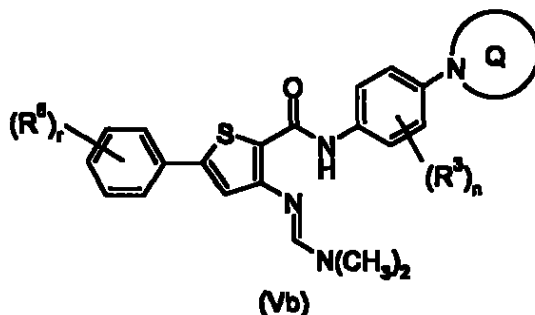
26. A process for preparing a compound of Formula (I) according to claim 1 wherein R^4 is hydrogen comprising the treatment of an amine of Formula (II)



with a strong base such as sodium hexamethyldisilazane and reaction with an ester of Formula (III) wherein R is C_{1-4} alkyl



In a solvent such as tetrahydrofuran to produce a compound of Formula (Vb)



and cyclizing said compound of Formula (Vb) to form a compound of Formula (I) and wherein ring Q, R^3 , R^5 , n, and r are as defined in Formula (I) and R^4 is hydrogen.

27. The use of a compound of Formula (I), a salt, a solvate, or physiological derivative thereof in the manufacture of a medicine, especially a medicine for the treatment of obesity, diabetes, depression, or anxiety in a mammal, preferably a human.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

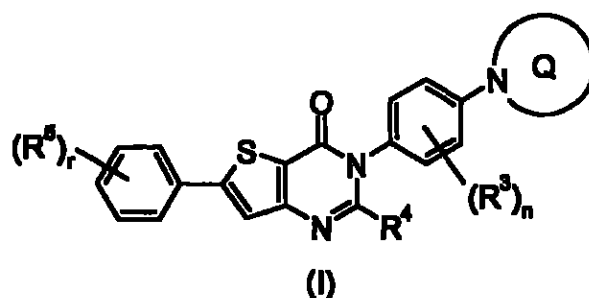
**DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPYRIMID-4-ONA
COMO ANTAGONISTAS MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO
DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD**

5 RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a arilaminas
novedosas las cuales son antagonistas del receptor 1 de
hormona concentradora de melanina (MCH R1), a
composiciones farmacéuticas que las contienen, procesos
10 para su preparación, y a su uso en medicinas para el
tratamiento de obesidad, diabetes, depresión y/o ansiedad.
Los compuestos de la presente invención tienen la fórmula
(I).

15

20



25

30

**DERIVADOS DE 3-(4-AMINOFENIL) TIENOPYRIMID-4-ONA
COMO ANTAGONISTAS MCH R1 PARA EL TRATAMIENTO
DE OBESIDAD, DIABETES, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD**

5 Campo del Invento

La presente invención se refiere a arilaminas novedosas que son antagonistas en el receptor de hormona con concentración de melanina 1 (comúnmente abreviado como MCH R1, MCH1 y MCH-1R), a composiciones
10 farmacéuticas que las contienen, a procesos para su preparación y a su uso en terapia.

Antecedentes del Invento

La prevalencia de la obesidad se está elevando a proporciones epidémicas alrededor del mundo en un rango
15 alarmante tanto en países desarrollados como menos desarrollados. La obesidad está asociada con numerosas complicaciones de salud, que fluctúan desde condiciones de debilitamiento no fatal, tales como osteoartritis, hasta enfermedades crónicas que ponen en riesgo la vida tales
20 como enfermedad de coronaria de corazón, diabetes y ciertos cánceres. Las consecuencias psicológicas de la obesidad pueden fluctuar desde autoestima disminuida hasta depresión clínica.

Debido a que la sobrealimentación y obesidad se han
25 vuelto un problema en la población en general, muchos

6

individuos están interesados actualmente en perder peso, reducir peso y/o mantener un peso corporal saludable y un estilo de vida deseable.

En particular, existe una evidencia significativa que indica que la hormona con concentración de melanina (MCH) y MCH R1 son transmisores importantes de peso corporal. Esta evidencia incluye los siguientes: 1) MCH se produce predominantemente mediante neuronas en las áreas hipotalámicas involucradas en la alimentación; 2) el mARN MCH responde a señales de nutrición (se incrementa con el ayuno, lactancia e hipoglucemia), y la infusión de MCH central crónico con deficiencia de leptina (se incrementa en ratones ob/ob); 3) origina hiperfagia y obesidad leve en ratones y ratas; 4) los ratones transgénicos que sobre expresan MCH son obesos, hiperfágicos, resistentes a insulina y más susceptibles a obesidad inducida por la dieta; 5) ratones transgénicos que no producen el péptido MCH son delgados e hipofágicos con un incremento relativo en el rango metabólico en descanso; 6) los ratones transgénicos en los cuales sea eliminado el gen MCH R1 son resistentes a obesidad inducida por dietas con alto contenido de grasa y más ligeros que las contrapartes de tipo natural; y 7) MCH R1, el péptido tipo MCH, se expresa en gran parte en el hipotálamo.

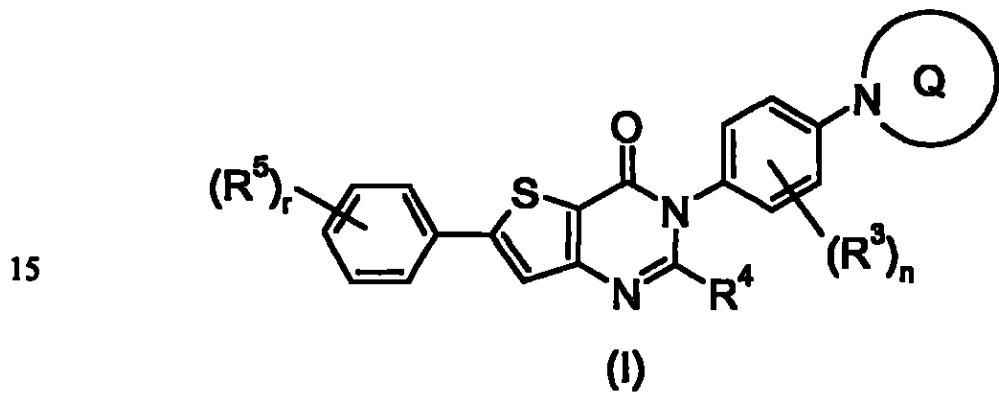
Existe la necesidad actualmente de desarrollar un

antagonista MCH R1 para el tratamiento y obesidad y otras enfermedades y condiciones asociadas o relacionadas.

Por consiguiente, hemos encontrado un grupo novedoso de arilaminas que exhibe un perfil de actividad útil como antagonistas del receptor de hormona con concentración de melanina (MCH R1) que se describe en Nature, Vol. 400, p. 261-265 (1999).

Sumario del invento

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) que comprende:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde:

20 el anillo Q es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros, en donde el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros y el anillo heterocíclico bicíclico de 7, a 11 miembros contiene el átomo de nitrógeno ilustrado, y opcionalmente, uno o más

25 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y

S, y en donde el anillo heterocíclico y el anillo heterocíclico
bicíclico son opcionalmente sustituidos de una a cuatro
veces por al menos un sustituyente seleccionado
independientemente del grupo que consiste en fenilo, C₁₋₃
5 alquilo, hidroxilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃hidroxialquilo, oxo, halo, y
-O(CH₂)_qC(O)R⁶ en donde q es 0 ó 2 y R⁶ es seleccionado
del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, y arilo;

cada R³ es independientemente seleccionado del grupo
que consiste en C₁₋₆alquilo de cadena recta o ramificada,
10 C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₃ hidroxialquilo,
trihalometilo, trihalometoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆
dialquilamino, hidroxilo, ciano, acetilo, C₁₋₆alquiltio, y halo; y
n es 0 a 4;

R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en
15 hidrógeno, C₁₋₆ alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆
cicloalquilo, y C₁₋₃ alquiltio;

cada R⁵ es seleccionadao independientemente del
grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo de cadena recta o
ramificada, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, trihalometilo,
20 trihalometoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ dialquilamino,
hidroxilo, ciano, acetilo, C₁₋₆ alquiltio, y halo; y r es 0 a 5,
siempre y cuando r sea 0, el anillo Q es sustituido de uno a
cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del
grupo que consiste en fenilo, C₁₋₃ alquilo, hidroxilo, C₁₋₃
25 alcoxi, oxo, amino, C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆dialquilamino, y

halo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

- 5 En otra modalidad de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento (incluyendo profilaxis) de una o más condiciones o indicaciones que aquí se establecen, las cuales comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una
- 10 sal, solvato farmacéuticamente aceptable, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- En una modalidad de la presente invención, se proporciona un método para tratar obesidad, diabetes,
- 15 depresión o ansiedad en un mamífero en donde el método comprende la administración al mamífero, de la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

- 20 En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para tratar obesidad, diabetes, depresión o ansiedad en un mamífero, en donde el método comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica
- 25 que comprende un compuesto de la Fórmula (I), una sal,

solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional, o un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad de la presente invención, se
5 **proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, diabetes, depresión (mayor y/o bipolar), o ansiedad. Aún en otra**
10 **modalidad se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo para el tratamiento de obesidad, diabetes, depresión (mayor y/o bipolar), y ansiedad.**

15 **En una modalidad adicional de la presente invención, se proporcionan procesos para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo.**

20 **También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), una sal, un solvato o un derivado fisiológico del mismo en la preparación o fabricación de una medicina, especialmente una medicina para el tratamiento de obesidad, diabetes, depresión, o ansiedad en un mamífero**
25 **(preferentemente un humano).**

Descripción Detallada del Invento

Tal como se utiliza en la presente invención, "un compuesto de la presente invención" o "un compuesto de la Fórmula (I)" significa un compuesto de la Fórmula (I), o una
5 sal, solvato farmacéuticamente o derivada fisiológicamente funcional (tal como por ejemplo, un profármaco), del mismo.

Tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" y "alquileno" se refieren a cadenas de hidrocarburo de cadena
10 recta o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" tal como se utilizan en la presente invención incluyen pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo, ter-butilo, y hexilo. Los ejemplos de "alquileno" tal como se
15 utiliza en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno, e isobutileno. El término "alquilo" también incluye alquilo sustituido. El término "alquileno" también incluye alquileno sustituido. Los grupos alquilo y alquileno pueden ser sustituidos
20 opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, halo, tio y ciano. Los particularmente preferidos son halo, C₁₋₃ alcoxi, e hidroxilo.

Tal como se utiliza en la presente invención, a menos
25 que se especifique lo contrario, el término "cicloalquilo" se

refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), y no contiene enlaces dobles de carbono-carbono. El término "cicloalquilo" incluye a manera de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El término "cicloalquilo" también incluye cicloalquilo sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halo, C₁₋₆alcoxi, y alquilo. Se prefieren halo, hidroxilo y C₁₋₃alcoxi.

Tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo recta o ramificada que contienen de 2 a 8 átomos de carbono y al menos uno y hasta tres enlaces dobles de carbono-carbono. Los ejemplos de "alquenilo" tal como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo. El término "alquenilo" también incluye alquenilo sustituido. El grupo alquenilo puede ser sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo consistente en alquilo, halo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, y ciano. Se prefieren halo, hidroxilo y C₁₋₃alcoxi.

Tal como se utiliza en la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, el término "cicloalquenilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático que tiene de

3 a 8 átomos de carbono (a menos que especifique lo contrario) y hasta 3 enlaces dobles de carbono-carbono. El término "cicloalquenilo" incluye a manera de ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. El término "cicloalquenilo" incluye también cicloalquenilo sustituido. El anillo puede ser sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de el grupo que consiste en ciano, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₆alcoxi (preferentemente C₁₋₃alcoxi), y C₁₋₃alquilo (incluyendo haloalquilo).

10 Tal como se utiliza en la presente invención, los términos "halo" o "halógeno" se refieren a fluor, cloro, bromo y yodo. De estos los preferidos son cloro (o "cloro") y fluoro (o "fluoro").

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" (así como "aromático") se refiere a grupos carbocíclicos monocíclicos y grupos carbocíclicos monocíclicos fusionados que tienen de 6 a 12 átomos de carbono y que tienen al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo particulares incluyen, pero no se limitan a fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye arilo sustituido, especialmente fenilo sustituido. Un anillo arilo puede ser sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo (incluyendo haloalquilo), alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, C₁₋₆alcoxi

25

50

(preferentemente C₁₋₃alcoxi), hidroxi, hidroxialquilo, carboxi, carboxamida, sulfonamida, heteroarilo, (abreviado como "Het"), amidina, ciano y nitro. Los grupos arilo preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no limitan a, fenilo y fenilo sustituido. El fenilo sustituido preferido es un fenilo sustituido a través de uno o más grupos halo, particularmente grupos fluoro y cloro.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a sistemas de anillos compuestos de C y al menos otro átomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Los heterociclos pueden o no ser heteroaromáticos tal como se definirá más adelante. En otras palabras, los heteroaromáticos son heterociclos, aunque no todos los heterociclos son heteroaromáticos (y/o pueden ser referidos como heterociclilos).

Los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" se refieren a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico compuesto de C y al menos otro átomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S.

Los términos "miembros" (y variantes de los mismos, por ejemplo "que son miembros") dentro del contexto de grupos heterocíclicos, heteroarilo (aka heteroaromáticos), y arilo (aka aromáticos) se refieren a los átomos, carbonos y heteroátomos totales, carbono y heteroátomos (N, O, y/o S) que forman el anillo. Por lo tanto, un ejemplo de un anillo

63

5 Tal como se utiliza en la presente invención, el término "opcionalmente" significa que el evento (s) que se describirán subsecuentemente pueden o no ocurrir, e incluye tanto eventos que ocurren como eventos que no ocurren.

15



5 opcionalmente sustituidos de una a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en fenilo, C₁₋₆alquilo (preferentemente C₁₋₃alcoxi), hidroxilo, C₁₋₆alcoxi (preferentemente C₁₋₃alcoxi), C₁₋₃hidroxialquilo, oxo, halo y -O(CH₂)_qC(O)R⁸ en donde q es 0 a 2. R⁸ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo (preferentemente C₁₋₃alquilo), C₁₋₆alcoxi (preferentemente C₁₋₃alcoxi) y arilo.

10 Preferentemente el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros en donde el anillo heterocíclico o el anillo heterocíclico bicíclico están opcionalmente sustituidos de uno a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo, hidroxilo, C₁₋₃alcoxi, oxo, halo y -O(CH₂)_qC(O)R⁸; Q es 0 a 1; y R⁸ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃alquilo, C₁₋₂alcoxi, y arilo. Más preferentemente, el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido una vez. Lo más preferentemente el anillo Q es 3-hidroxipirrolidina.

20 Cada R³ es seleccionado independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₃hidroxialquilo, trihalometilo, trihalometoxi, amino, C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆dialquilamino, hidroxilo, ciano, acetilo, C₁₋₆alquiltio, y halo; y n es 0 a 4. Preferentemente, R³ es

25

seleccionado del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo de
cadena recta o ramificada, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-3} alcoxi,
trihalometilo, C_{1-3} dialquilamino, ciano, acetilo, C_{1-3} alquiltio,
y halo; y n es 0 a 2. Lo más preferentemente, R^3 es metoxi
5 y n es 1.

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en
hidrógeno, C_{1-6} alquilo de cadena recta o ramificada, C_{3-6}
cicloalquilo, y C_{1-3} alquiltio. Preferentemente, R^4 es
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un C_{1-6}
10 alquilo de cadena recta o ramificada.

Lo más preferentemente, R^4 es hidrógeno.

Cada R^5 es seleccionado independientemente del
grupo que consiste en C_{1-6} alquilo de cadena recta o
ramificada, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, trihalometilo,
15 trihalometoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} dialquilamino,
hidroxi, ciano, acetilo, C_{1-6} alquiltio, y halo; y r es de 0 a 5
siempre y cuando r sea 0, el anillo Q es sustituido de una a
cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado
independientemente del grupo que consiste en fenilo, C_{1-3}
20 alquilo, hidroxi, C_{1-3} alcoxi, oxo, y halo. Preferentemente,
cada R^5 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-3}
alquilo de cadena recta o ramificada, C_{1-3} alcoxi,
trihalometilo, C_{1-3} dialquilamino, ciano, acetilo, C_{1-3} alquiltio,
y halo; y r es 1 ó 2. Lo más preferentemente, R^5 es halo
25 (por ejemplo, cloro); y r es 1.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención son:

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

5 6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

6-(4-fluorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

y

10 6-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

El más preferidos de éstos es:

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-4-(3H)-ona;

15 Ciertos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, estos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden exhibir isomerismos cis-trans). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y
20 diastereómeros) y mezclas de éstos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los isómeros de los compuestos representados mediante la Fórmula (I) en la forma de mezclas con isómeros de los
25 mismos, en donde se invierten uno o más centros quirálicos.

5 Ciertos compuestos de la Fórmula (I) pueden ser preparados como regioisómeros. La presente invención cubre tanto la mezcla de regioisómeros, así como compuestos individuales. De igual manera, quedará entendido que los compuestos de la Fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas diferentes a las que se muestran en la fórmula y éstas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Quedará entendido que la presente invención incluye todas las combinaciones y subgrupos de los grupos particulares definidos anteriormente.

15 Los expertos en la técnica podrán apreciar que los compuestos de la presente invención también podrán ser utilizados en la forma de una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o un derivado fisiológicamente funcional del mismo (por ejemplo, profármaco).

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula 1 incluyen sales convencionales formadas de ácidos o bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables, así como sales de amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales de ácido adecuadas incluyen ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fúmico, acético, propiónico, succínico, glucólico, fórmico, láctico, 25 aleico, tartárico, cítrico, palmolico, malónico,

hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esteroico, tannico y similares.

5 Otros ácidos tales como ácido oxálico, aunque no farmacéuticamente aceptables propiamente, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más
10 específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina, y procaina.

15 El término "solvato" tal como se utiliza en la presente invención se refiere a un complejo de estequiometría variable formado a través de una solución derretida (un compuesto de la Fórmula (I)) y un solvente. Los solventes, únicamente a manera de ejemplo incluyen agua, metanol,
20 etanol y ácido acético.

 El término "derivado fisiológicamente funcional" tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o
25 amida de un compuesto de la Fórmula (I), en donde la

5 administración a un animal, particularmente a un mamífero, tal como un humano, tiene la capacidad de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo del mismo. Ver por ejemplo la publicación de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ta, edición, volumen 1:Principles and Practice.

10 Los procesos para preparar sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la Fórmula (I), son convencionales en la técnica. Ver por ejemplo la publicación de Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ta, edición, volumen 1:Principles and Practice.

15 Los compuestos específicos de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los que se establecen en la Tabla I y/o aquellos que se preparan en los ejemplos de dicha tabla.

20

25

58

Tabla I

No. de Ejemplo	Estructura	Nombre
1		6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
2		(3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-il acetato
3		(3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-il benzoato
4		6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
5		6-(4-fluorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
6		6-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
7		6-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

/65

5

10

15

20

25

No. de Ejemplo	Estructura	Nombre
8		6-(4-clorofenil)-3-{4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
9		6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
10		6-(4-fluorofenil)-3-{4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
11		6-(4-clorofenil)-3-{3-metoxi-4-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
12		etil [((3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-il)oxil]acetato
13		6-(4-clorofenil)-3-{3-(hidroximetil)-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
14		6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metilfenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5

10

15

No. de Ejemplo	Estructura	Nombre
15		6-(4-clorofenil)-3-(3-fluoro-4-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)fenil)ieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
16		6-(4-clorofenil)-3-(4-morfolin-4-ilfenil)ieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
17		6-(4-clorofenil)-3-(4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil)ieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
18		6-(4-clorofenil)-3-(4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenil)ieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

En la presente invención, los compuestos de la Fórmula (I), las sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, se consideran que tienen un papel importante en el tratamiento de depresión, ansiedad, obesidad y/o diabetes. Los compuesto de la presente invención son antagonistas de MCH R1 y se pueden utilizar para el tratamiento de una enfermedad originada por, o atribuible a la hormona con concentración de melanina. Con respecto a la enfermedad

y/o condición de obesidad, los compuestos de la presente invención pueden reducir el hambre, suprimir apetito, controlar la alimentación y/o incrementar el consumo de energía.

5 Por consiguiente la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de diversas condiciones o enfermedades tales como obesidad, diabetes, depresión (por ejemplo, depresión mayor y/o trastorno bipolar), y/o ansiedad. Dicho tratamiento comprende el paso de
10 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional del mismo, preferentemente un humano. Dicho tratamiento también puede comprender el paso de administrar una cantidad terapéuticamente efectiva
15 de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo a un mamífero, preferentemente un humano. Tal como se utiliza en la presente invención, el término "tratamiento" se refiere al
20 alivio de una condición específica, a la eliminación o reducción de uno o más síntomas de la condición, a disminuir o eliminar el progreso de la condición y a prevenir o retrasar el resurgimiento de la condición en un paciente con el padecimiento o diagnóstico previo.

25 Tal como se utiliza en la presente invención, el

término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) la cual es suficiente, en el sujeto al cual se administra, para provocar la respuesta biológica o médica de un cultivo celular, tejido, sistema, animal (incluyendo humanos) que esté siendo observado, por ejemplo, por un investigador o médico especialista.

Aunque es posible que, para utilizarse en terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o derivado funcional del mismo se pueda administrar en la forma de un químico sin procesar, normalmente se presenta en la forma de un ingrediente activo de una composición farmacéutica (o formulación). Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato farmacéuticamente aceptable, o derivado fisiológicamente funcional del mismo. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los vehículos, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para quienes los reciben.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de dosis por unidad que contiene una cantidad

determinada previamente de ingrediente activo por dosis de unidad. Dicha unidad puede contener una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de la Fórmula (I), (incluyendo una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o derivado fisiológicamente funcional del mismo) o una fracción de una dosis terapéuticamente efectiva (por ejemplo una subdosis) de modo que se puedan administrar formas de dosificación por unidad múltiple en un momento determinado para lograr la dosis terapéuticamente efectiva deseada. Las formulaciones de dosis por unidad son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, tal como se describió anteriormente o una fracción adecuada del mismo, de un ingrediente activo. Además dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse a través de cualesquiera de los métodos conocidos en las técnicas farmacéuticas.

La cantidad terapéuticamente efectiva precisa de los compuestos de la Fórmula (I), así como las sales, solvatos o derivados funcionales de las mismas, dependerán de un número de factores que incluyen pero no se limitan a, la edad y peso del sujeto que está siendo tratado, el padecimiento preciso que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración, y finalmente estará a discreción del médico o veterinario tratante. Normalmente, el compuesto de la

Fórmula (I) (o sal, solvato, derivado funcional del mismo), se administrará para el tratamiento dentro del rango de aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal del receptor (animal) por día y más normalmente dentro del rango de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. En general, las dosis diarias aceptables, pueden fluctuar desde aproximadamente 0.1 mg/día hasta aproximadamente 3000 mg/día, y preferentemente desde aproximadamente 0.1 mg/día hasta aproximadamente 2000 mg/día. Las dosis por unidad normalmente serán administradas una vez o más de una vez por día preferentemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 4 veces por día.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para cualquier administración a través de cualquier ruta adecuada, por ejemplo, a través de una ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden ser preparadas a través de cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, poniendo en asociación el ingrediente activo con el vehículo, diluyente y/o excipiente. La más preferida es la administración oral.

Se pueden presentar uno o más compuestos de la presente invención con uno o más ingredientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente, otros agentes activos anti-proliferativos para formar la

5 composición farmacéutica. Estas composiciones se pueden preparar aplicando técnicas conocidas en el arte tales como las consideradas en la publicación de Remington Pharmaceutical Sciences (14a Edición), Managing Editor, John E. Hoover, Mack Publishing Co., (1970) o

10 Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems (Sexta Edición), editado por Ansel y asociados, publicado por Williams & Wilkins, (1995).

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente utilizados que se pueden utilizar como adecuados para formular la

15 composición para su ruta de administración proyectada, incluyen:

- agentes de acidificación, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, y ácido nítrico;
- 20 agentes de alcalinización, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina;
- 25 adsorbentes, en donde los ejemplos incluyen, pero no

bb

se limitan a, celulosa pulverizada y carbono activado;

propulsores en aerosol, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ y CCIF_3 ;

5 agentes de desplazamiento de aire, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón;

conservadores antifúngicos, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno,

10 y benzoato de sodio;

conservadores antimicrobianos, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato

15 fenilmercúrico y timerosal;

antioxidantes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfuro de sodio, sulfoxilato formaldehído de sodio, y metabisulfito de sodio;

20 materiales de enlace, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, hule natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, silicones y

25 copolímeros de estireno-butadieno;

28

agentes de regulación, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio;

- 5 agentes de transportación, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de acacia, suero aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cocoa, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección
10 de cloruro de sodio bacteriostático, y agua bacteriostática para inyección;

agentes de quelación, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, disodio de edetato y ácido edético;

- colorantes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se
15 limitan a, FD & C Rojo No. 3, FD & C Rojo No. 20, FD & C Amarillo No. 6, FD & C Azul No. 2, FD & C Verde No 5, FD & Naranja No. 5, FD & C Rojo No. 8, caramelo y rojo de óxido férnico;

- agentes de clarificación, en donde los ejemplos
20 incluyen, pero no se limitan a, bentonita;

agentes de emulsificación, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano y estearato de polietileno 50;

- 25 agentes de encapsulación, en donde los ejemplos

incluyen, pero no se limitan a, gelatina y ftalato de acetato de celulosa;

saborizantes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cocoa, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilla;

humectantes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilénglicol, y sorbitol;

agentes de de preparación de compuestos homogéneos, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, y glicerina;

aceites, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal;

bases de ungüento, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüento hidrofilico, ungüento de polietilénglicol, petrolato, petrolato hidrofilico, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosas;

aumentadores de penetración (administración transdérmica), en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxi o polihidroxi, alcoholes grasos insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas;

plastificantes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerina;

solventes, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol, aceite de maíz, aceite de algodón,
5 alcohol isopropilo, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección, y agua estéril para irrigación;

agentes de rigidez, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, cera de ésteres
10 cetílico, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla;

bases para supositorio, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cocoa y polietilenglicoles (mezclas);

15 tensoactivos, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, sulfato laurilo de sodio, y monopalmitato de sorbitano;

agentes de suspensión, en donde los ejemplos
20 incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, caolin, metilcelulosa, tragacanto, y goma eev;

agentes edulcorantes, en donde los ejemplos incluyen,
25 pero no se limitan a, aspartame, dextrosa, glicerina,

24

manitol, propilén glicol, sodio de sacarina, sorbitol y sacarosa;

antiadherentes de tabletas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco;

enlazadores de tabletas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona, y almidón pregelatinizado;

diluyentes de tabletas y cápsulas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón;

agentes de recubrimiento de tabletas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y laca;

excipientes de compresión directa de tabletas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico;

desintegrantes de tabletas, en donde los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico,

carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, potasio de polacrilina, alginato de sodio, glucolato de almidón de sodio y almidón;

deslizadores de tabletas, en donde los ejemplos
5 incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco;

lubricantes de tabletas, en donde los ejemplos
incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio,
estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, y
10 estearato de zinc;

opacificadores de tableta/cápsula, en donde los
ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio;

agentes de pulido de tabletas, en donde los ejemplos
incluyen, pero no se limitan a, cera de carnuba y cera
15 blanca;

agentes de engrosamiento, en donde los ejemplos
incluyen, pero no se limitan a, cera de abeja, alcohol
cetílico y parafina;

agentes de tonicidad, en donde los ejemplos incluyen,
20 pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio;

agentes de incremento de viscosidad, en donde los
ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico,
bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio,
metilcelulosa, povidona, alginato de sodio, y tragacanto; y

25 agentes de humectación, en donde los ejemplos

incluyen, pero no se limitan a, oxicetanol de heptadecaetileno, lecitinas, monooleato de sorbitol de polietileno, monooleato de sorbitol de polioxietileno, y estearato de polioxietileno.

5 Dependiendo de la ruta de administración, las composiciones pueden tomar una forma de unidades independientes tales como aerosoles, cremas, elixires, emulsiones, espumas, gránulos, obleas, dulces, inhalantes, lociones, magmas, ungüentos, sólidos perorales, tiras que
10 se disuelven rápidamente en la lengua (o laminilla), polvos, rocíos, jarabes, supositorios, suspensiones, tabletas, cápsulas y tintas. Se prefieren las tabletas, cápsulas y gránulos. Las tabletas y cápsulas son las más preferidas. Las formas de preparar dichas unidades independientes son
15 bien conocidas en las técnicas de formulación.

 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, también se proporciona un proceso para la preparación y una composición farmacéutica que incluye mezclar en adiciones un compuesto de la Fórmula (I), su sal, solvato o
20 derivado funcional del mismo con uno o más vehículos diluyentes y/o excipientes aceptables.

 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral, pueden presentarse en la forma de unidades independientes tales como cápsulas (incluyendo
25 cápsulas de gelatina suave, cápsulas de gelatina dura y

cápsulas elaboradas de otros polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa) o tabletas; polvos o gránulos; soluciones, emulsiones, o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones

5 líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite. Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula (por ejemplo, dura, suave, elástica, gelatinosa, y/o no gelatinosa), el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte no tóxico,

10 farmacéuticamente aceptable, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico molido en forma similar tal como un carbohidrato comestible, tal como por ejemplo

15 almidón o manitol. También se puede encontrar un agente conservador opaco de dispersión y de coloración o una tinta.

Las cápsulas se elaboran preparando una mezcla pulverizada tal como se describió anteriormente, y llenando

20 forros formados gelatinosos y/o no gelatinosos. Los deslizadores y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol sólido pueden ser agregados a la mezcla pulverizada antes de la operación de llenado. También se puede agregar un

25 agente de desintegración o solubilización tal como agar-

agar, carbonato de calcio, carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desea o cuando es necesario, se pueden incorporar en la mezcla, enlazadores, lubricantes, agentes de desintegración y agentes de coloración adecuados. Los enlazadores adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, polímeros celulósicos (por ejemplo, hidrogeles (HPMC, HPC, PVA), y similares), carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, polivinilpirrolidona y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores (desintegrantes) incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xanthan y similares.

Por ejemplo las tabletas se formulan preparando una mezcla pulverizada, granulándola o formando trozos, agregando un lubricante y desintegrante y comprimiendo para formar tabletas. Se preparó una mezcla pulverizada mezclando el compuesto, molido en forma adecuada con un diluyente o base tal como se describió anteriormente, y

opcionalmente con un enlazador tal como carboximetilcelulosa, un alginato gelatina o pirrolidona de polivinilo, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de reabsorción, tal como una sal cuaternaria y/o
5 un agente de absorción tal como bentonita, caolina o fosfato de dicalcio. La mezcla pulverizada puede ser granulada humedeciendo con un enlazador tal como un jarabe, pasta de algodón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y empujando a
10 través de una malla. Como una alternativa para la granulación, la mezcla pulverizada se puede correr a través de la máquina de generación de tabletas y el resultado son trozos formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden ser lubricados para evitar
15 que se peguen a los troqueles que forman las tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, sal de estearato, talco o aceite mineral. Posteriormente, la mezcla lubricada se comprime en tabletas. Los compuestos de la presente invención, también pueden ser combinados con un vehículo
20 inerte que fluye libremente y comprimirse en tabletas directamente sin pasar por los pasos de granulación o formación de trozos. Se puede proporcionar un recubrimiento protector claro u opaco que consiste en un recubrimiento de laca de sellado, un recubrimiento de
25 azúcar o material polimérico (por ejemplo HPMC) y un

70

recubrimiento de cera de pulido. Se pueden agregar productos de tinta a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis de unidad.

El fármaco puede ser disuelto o disperso en un líquido volátil tal como agua y etanol y rociado en cuentas que no tienen par. Se puede utilizar un enlazador tal como sacarosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, o similares. Después de al menos un recubrimiento, se pueden aplicar recubrimientos protectores de un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa y/o se pueden aplicar recubrimientos de liberación sostenida o de liberación retardada. Dichas cuentas recubiertas pueden ser comprimidas opcionalmente en tabletas o llenadas en cápsulas.

Se pueden preparar fluidos orales tales como jarabes y elixires en una forma de unidad de dosis, de modo que una cantidad determinada contenga un porcentaje predeterminado de ingrediente activo. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, en tanto que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Los solubilizadores y emulsificantes tales como alcoholes de isostearilo etoxilado y éteres de sorbitol de polioxietileno,

71

conservadores, aditivo de sabor tal como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarinas u otros edulcorantes artificiales y similares también pueden ser agregados.

Cuando es adecuado, las formulaciones de unidad de
5 dosis para administración oral pueden ser microencapsuladas. La composición también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, tal como por ejemplo recubriendo o incrustando material de particulado en polímeros, ceras o similares. El compuesto
10 de la Fórmula (I) también puede ser incorporado en un dulce o en una oblea y/o una formulación de laminilla para la lengua para administración en la forma de un medicamento "disolución rápida". Las formas de dosis oral se pueden tomar con o sin agua.

15 Además, la presente invención comprende un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo en combinación con al menos otras especies seleccionadas del grupo que consiste en un agente o fármaco para tratar obesidad, diabetes (por
20 ejemplo, rosiglitazona y/o metformina) hipertensión y arteriosclerosis. En particular, se puede combinar un compuesto de la Fórmula (I), una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo con al menos una especie para el tratamiento de obesidad, seleccionado del
25 grupo de factor neurotrófico ciliar humano, un antagonista

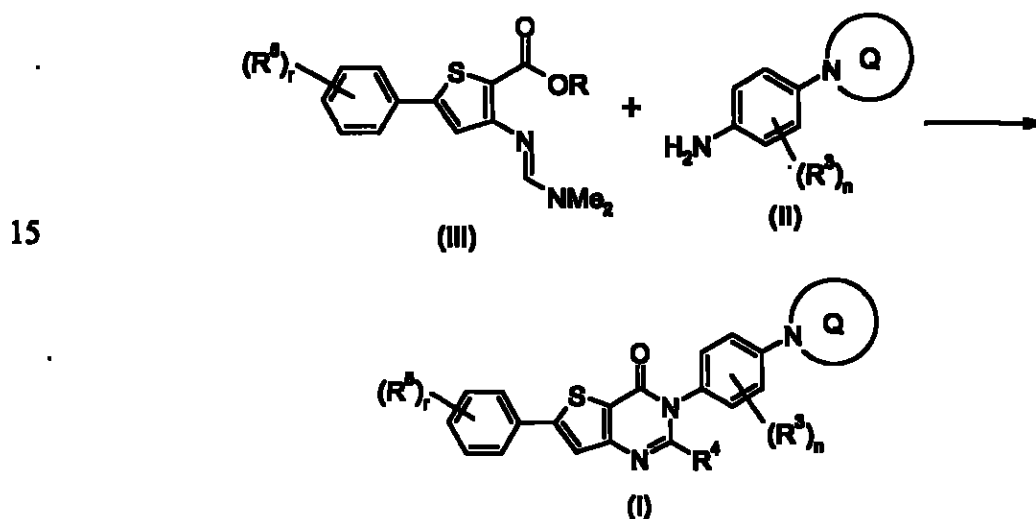
CB-1 o un agonista inverso (tal como rimonabant), un inhibidor de recaptación de neurotransmisor (tal como sibutramina, bupropion, o bupropion HCl), un inhibidor de lipasa (tal como orlistat), un agonista MC4R, un agonista 5-HT_{2c}, un antagonista de receptor de "ghrelin", un agonista de receptor CCK-A, un antagonista NPY Y1, PYY₃₋₃₆ y un activador PPAR.

Los compuestos de la Fórmula (I), tal como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, se preparan en forma conveniente de acuerdo con los esquemas y/o procesos de reacción que se señalan o describen en la presente invención.

Tal como lo podrán apreciar los expertos en la técnica, en los procesos descritos más adelante para la preparación de compuestos de la Fórmula (I), ciertos intermediarios, pueden estar en la forma de sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales aceptables del compuesto. Con respecto a cualquier intermediario empleado en el proceso para preparar los compuestos de la Fórmula (I), los términos o identificadores tienen los mismos significados que se observaron anteriormente con respecto a los compuestos de la Fórmula (I). En general, se conocen procesos para preparar sales, solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos y derivados fisiológicamente funcionales de intermediarios, y más adelante se establece

el proceso para preparar las sales, solvatos farmacéuticamente aceptables y derivados fisiológicamente funcionales de los compuestos de la Fórmula (I) y son similares. A menos que se manifieste lo contrario, el anillo
 5 Q, R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, q y r son tal como se definió en la Fórmula (I) para todos los procesos aquí descritos.

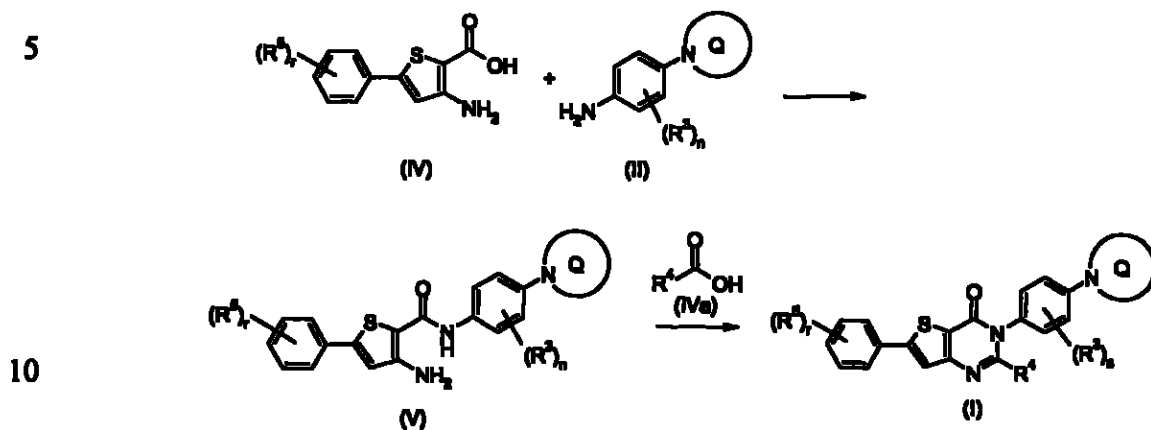
Por lo tanto los compuestos de la Fórmula (I) en donde R⁴ es hidrógeno se pueden preparar a través de la reacción de una anilina de la Fórmula (II) con un éster de
 10 formamidina de la Fórmula (III) en donde R es C₁₋₄ alquilo.



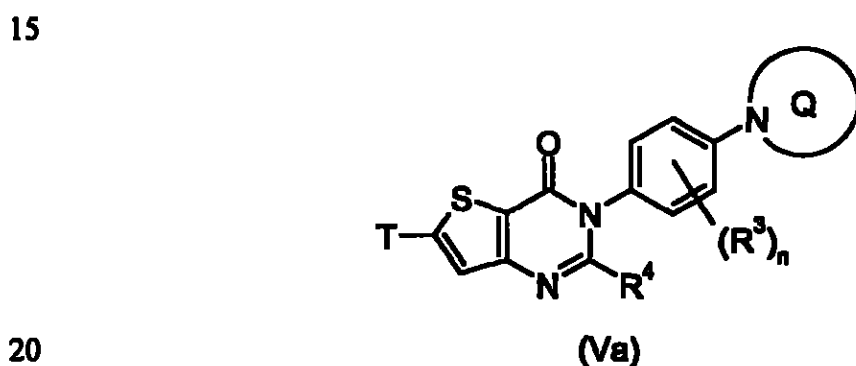
20

Los compuestos de la Fórmula (I) también se pueden preparar a través del acoplamiento de la amida del aminoácido correspondiente (Fórmula IV) y la anilina deseada (Fórmula II) en un solvente, tal como cloruro de
 25 metileno, con agentes de acoplamiento de amida tales como

(1-[3-(dimetilamino)propil]-3-clorhidrato de etilcarbodiimida) de EDCI, seguido del ciclado en ácidos carboxílicos de reflujo (IVa), tal como ácido fórmico.



Los compuestos de la Fórmula (I) también pueden ser preparados a través de la reacción de un compuesto de la Fórmula (Va).

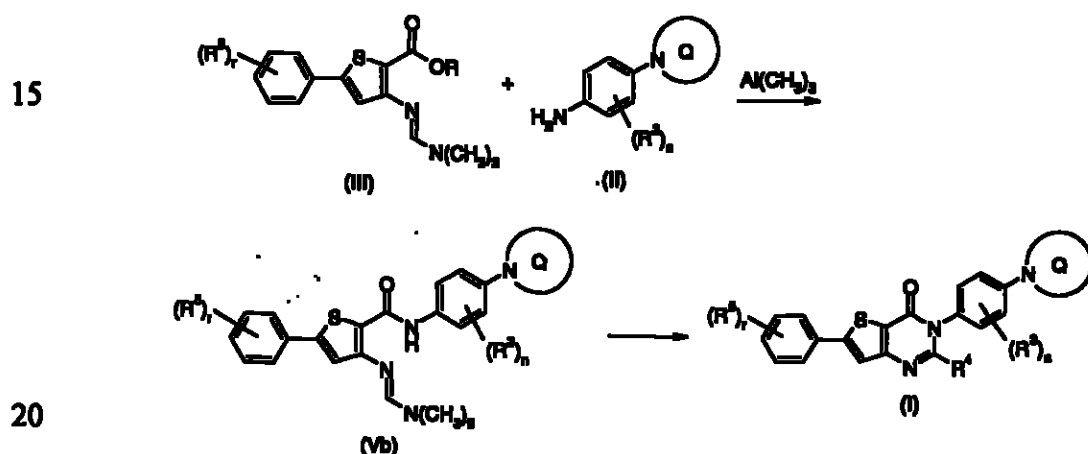


con un compuesto con la capacidad de introducir el grupo , y T es un grupo de partida (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y triflato (-OSO₂CF₃)).

25 Por lo tanto los compuestos de la Fórmula (I) se

pueden preparar a partir del compuesto de la Fórmula (Va) con un ácido borónico y un catalizador de paladio utilizando una reacción de acoplamiento Suzuki o con un reactivo de organoestano y un catalizador de paladio utilizando una
5 reacción de acoplamiento Stille.

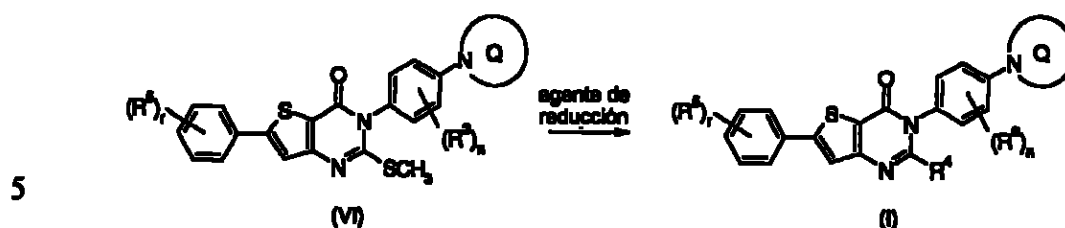
Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno también se pueden preparar a través de la reacción de un éster de la Fórmula (III), en donde R es C_{1-4} alquilo, con una anilina de la Fórmula (II) en un solvente tal
10 como diclorometano o 1,2-dicloroetano en la presencia de trimetilamonio para producir un compuesto de la Fórmula (Vb) y ciclando el compuesto de la Fórmula (Vb).



Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno, también se pueden preparar a través de la reacción de un compuesto que contiene azufre tal como la
25 Fórmula (VI) con un agente de reducción, tal como níquel

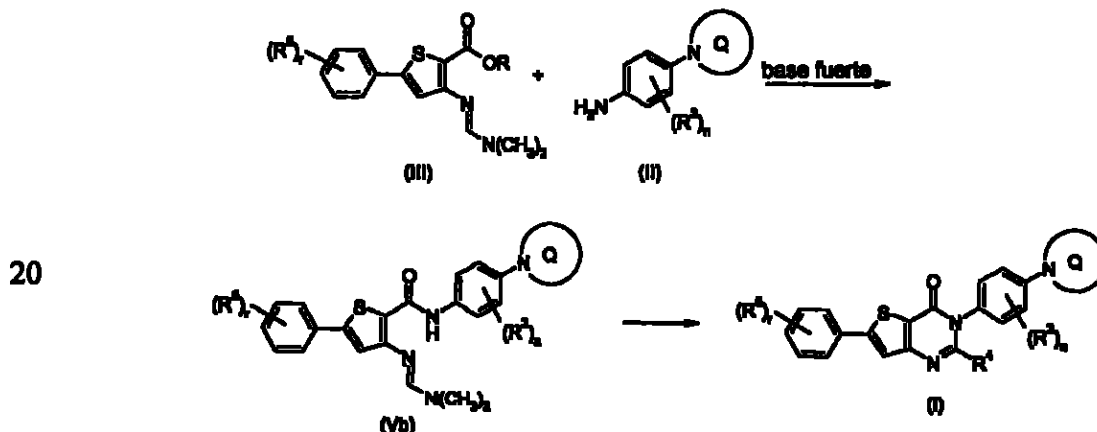
32

Raney, en un solvente tal como etanol.



Los compuestos de la Fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno también se pueden preparar a través del tratamiento de una amina de la Fórmula (II) con una base fuerte tal como hexametildisilazano de sodio y la reacción con un éster de la Fórmula (III) en donde R es C_{1-4} alquilo, en un solvente tal como tetrahidrofurano, para producir un compuesto de la Fórmula (Vb) y ciclando el compuesto de la Fórmula (Vb).

15



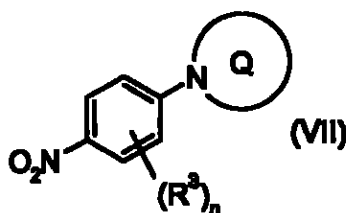
20

Los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse mediante la reducción del nitro aromático correspondiente

25

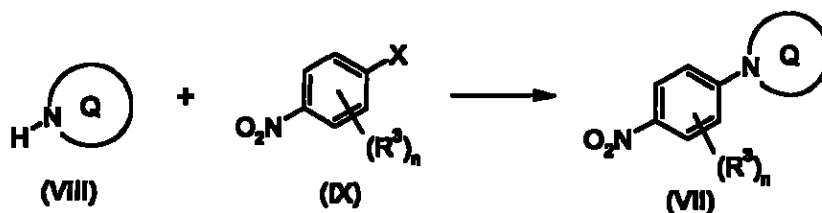
(Fórmula VII) utilizando hidrógeno y un catalizador

(Por ejemplo paladio sobre carbono al 10%), cloruro de estaño o ditionitode sodio) en donde n, el anillo Q y R³ tienen los significados que se definieron en la Fórmula (I) o un grupo que se puede convertir a los mismos.



10

Los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden preparar a partir de la reacción de una amina de la Fórmula (VIII) y un haloaromático (Fórmula IX) en donde X es halo, y n, el anillo Q y R³ tienen los significados definidos en la Fórmula (I) o un grupo que se puede convertir a los mismos.

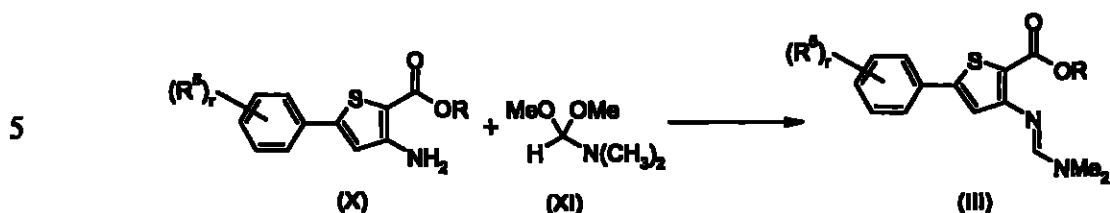


20

Los ésteres de formamidina de la Fórmula (III) en donde R es C₁₋₄ alquilo se pueden preparar a través de la reacción del aminoéster correspondiente (Fórmula X) con acetal de dimetilo de N,N' dimetilformamida (Fórmula XI) en un solvente tal como etanol y en donde r y R⁶ tienen los

25

significados que se definieron en la Fórmula (I) o un grupo que se puede convertir a los mismos.

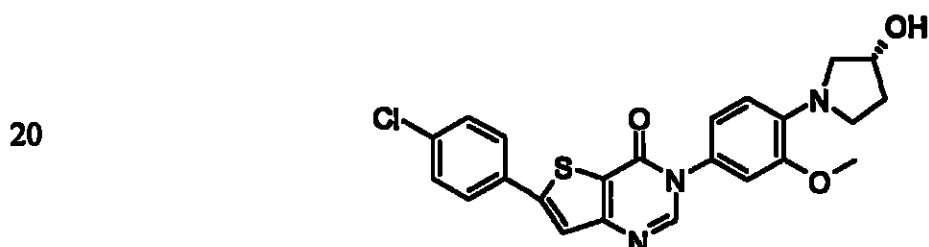


Los ejemplos que se encuentran a continuación están proyectados para ilustración únicamente y no pretenden
 10 limitar el alcance de la presente invención en forma alguna, quedando definida la presente invención por las reivindicaciones que se encuentran más adelante.

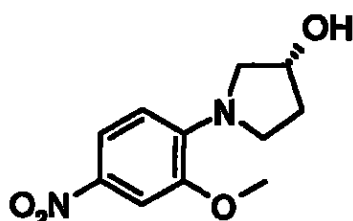
Los reactivos están comercialmente disponibles o se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en
 15 las literaturas.

Sección de Experimentos

Ejemplo 1



6-(4-CLOROFENIL)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona



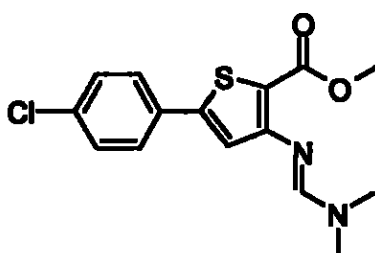
5

Paso A: (3R)-1-[2-(metoxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinol

Se templó a una temperatura de 100°C durante la noche una mezcla de 1-cloro-2-(metoxi)-4-nitrobenceno (9.35 g, 0.050 mol) y (3R)-3-pirrolidinol (8.7 g, 0.100 mol).

10 La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (200 mL) e hidróxido de sodio (1N, 200 mL), posteriormente se extrajo tres veces con salmuera, se secó, se filtró y concentró para producir (3R)-1-[2-(metoxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinol (10.8 g, 0.045 mol 91%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 4H), 1.95 (m, 2H). LCMS m/z 239 (M+H).

20



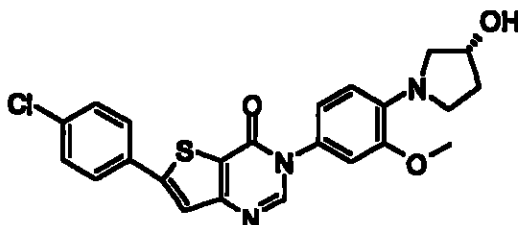
Paso B: 5-(4-clorofenil)-3-[[E)-(dimetilamino)metilideno]amino]-2-tiofenocarboxilato de

25

metilo

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 3-amino-5-(4-clorofenil)-2-tiofenocarboxilato de metilo (37.3 mmol, 10.0 g) y acetal de dimetilo de N,N'-dimetilformamida (74.7 mmol, 8.9 g) en etanol (350 mL). El solvente se eliminó mediante evaporación giratoria. Al residuo se le agregaron 15 mL de tolueno y el solvente se eliminó mediante evaporación giratoria. Esto se repitió tres veces. Al residuo pegajoso resultante se le agregaron 20 mL de hexanos seguido de la adición gradual de acetato de etilo a una temperatura de 0°C hasta que el producto se solidificó. El sólido resultante se recolectó mediante filtración proporcionando el intermediario deseado (11.9 g, 98.9%).
¹H RMN (CDCl₃): δ 3.08 (rH, d, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.69 (1H, s), LCMS m/z = 323 (M+H).

20



Paso C: 6-(4-clorofenil)-3-{4[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona.

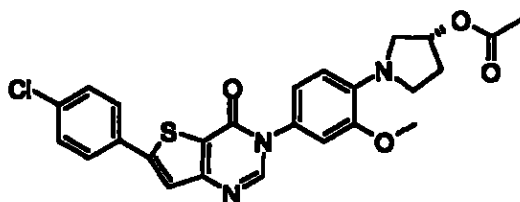
25

Se agitó una solución de dioxano (35 mL) de (3R)-1-[2-

87

(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinol (el producto del Paso A, 1.19 g, 0.005 mol) con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.1 g) en una aparato de agitación Parr bajo una presión de hidrógeno de 45 psi durante 2 horas. La mezcla de reacción se eliminó hasta una atmósfera de nitrógeno, se filtró a través de celita y se agregó en la forma de una solución de dioxano (45 mL) al 5-(4-clorofenil)-3-[(1Z)-(dimetilamino)metilideno]amino}tiofeno-2-carboxilato de metilo (el producto del Paso B, 1.61 g, 0.005 mol). Esta solución se concentró con fenol (4 g), posteriormente se calentó a una temperatura de 130°C durante una hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. El sólido precipitado se filtró y trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título en la forma de un sólido color amarillo (1.3 g, 0.007 mol, 48%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H). LCMS m/z 454 (M+H).

Ejemplo 2



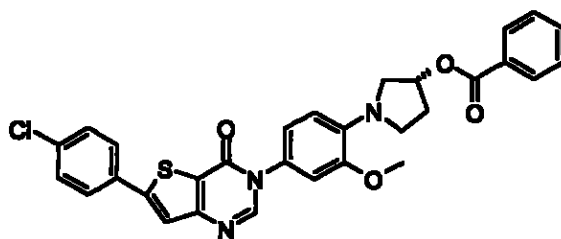
5

Acetato de (3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-ilo

Se agitó una solución de 6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-
 10 (3H)-ona (el compuesto del título del ejemplo 1, 0.10 g, 0.2 mmol) en piridina (2 mL) con cloruro de acetilo (100 mg, 0.8 mmol) durante 15 minutos, diluida con agua, posteriormente se filtró para producir el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (0.097 g, 98%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-
 15 d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.23 (d, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 3H). LCMS m/z 496 (M+H).

Ejemplo 3

20



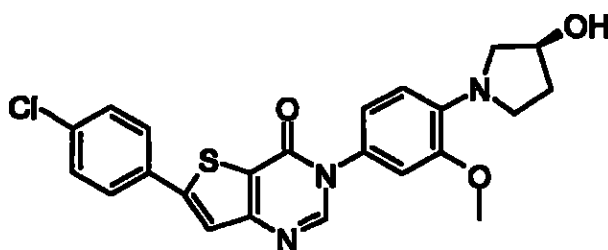
Benzoato de (3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-ilo.

25

Se agitó durante 15 minutos una solución de 6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (el compuesto del título del ejemplo 1, 0.10 g, 0.2 mmol) en piridina (2 mL) con cloruro de benzoilo (100 mg, 0.7 mmol), se diluyó con agua, posteriormente se filtró para producir el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (0.097 g, 98%).
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H). LCMS m/z 558 (M+H).

Ejemplo 4

15

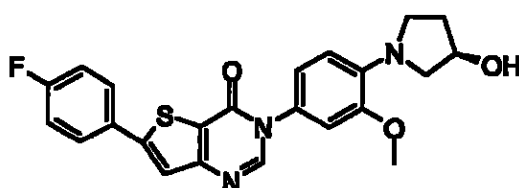


20 6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Comenzando a partir de (3S)-3-pirrolidinol y utilizando los métodos que se describen en el ejemplo 1, se produjo el compuesto del título en la forma de un polvo color marrón
25 (0.45 g, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H),

7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.80 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). LCMS m/z 454 (M+H).

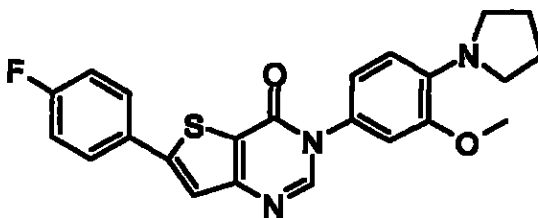
5

Ejemplo 5

10 **6-(4-fluorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona**
 Comenzando a partir de 3-[[[(1E)-(dimetilamino)metilideno]amino]-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado a partir de 3-amino-5-(4-
 15 fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo utilizando los métodos que se describen en el Ejemplo 1, Paso B) y utilizando las técnicas que se describen en el Ejemplo 1, en los Pasos A y C, se produjo el compuesto del título en la forma de un polvo color marrón (0.60 g, 67%). ¹H RMN (300
 20 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). LCMS m/z 438 (M+H).

25

Ejemplo 6

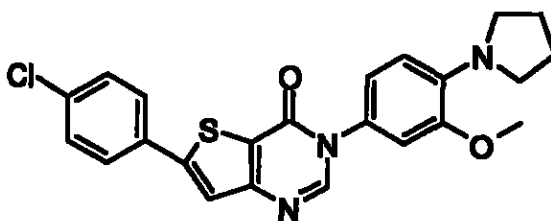


6-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se emplearon pirrolidina y 3{[(1E)-dimetilamino)metilideno]amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado a partir de 3-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo utilizando los métodos que se describen en el Ejemplo 1, Paso B) en los métodos que se describen en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en la forma de un polvo color

amarillo (0.21 g, 50%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H); 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), ppm. LCMS m/z 422 (M+H).

Ejemplo 7



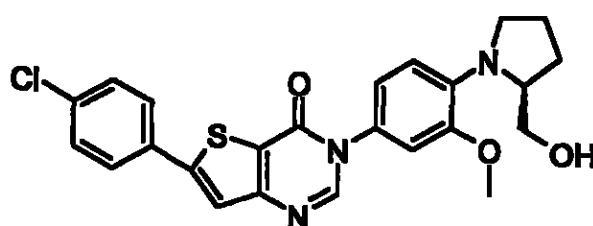
6-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

92

Comenzando a partir de pirrolidona y utilizando los métodos que se describen en el Ejemplo 1, el compuesto del título se produjo en la forma de un polvo color amarillo (0.175 g, 5%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 1.82 (m, 4H). LCMS m/z 438 (M+H).

Ejemplo 8

10



15 **6-(4-clorofenil)-3-{4-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tleno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona**

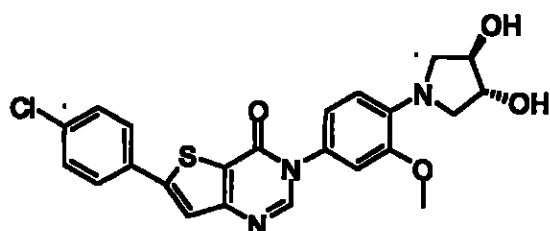
Comenzando a partir de (2S)-2-pirrolidinilmetanol y utilizando los métodos que se describen en el ejemplo 1, se produce el compuesto del título en la forma de un polvo color amarillo (0.20 g, 42%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 1H). LCMS m/z 468 (M+H).

25

65

Ejemplo 9

5

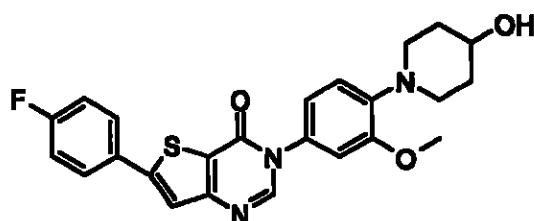


6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R,4R)-3,4-dihidroxi pirrolidin-1-il]-3-metoxifenil}tleno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Comenzando utilizando (3R,4R)-3,4-pirrolidinodiol y
 10 utilizando los métodos que se describen en el ejemplo 1, se
 produjo el compuesto del título en la forma de un sólido
 color amarillo (0.22 g, 23%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)
 δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.07
 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.60 (t,
 15 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.25-3.55 (m,
 2H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (d, 1H). LCMS m/z 470 (M+H).

Ejemplo 10

20



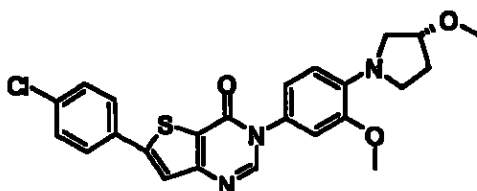
6-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-hidroxi piperidin-1-il)-3-metoxifenil]tleno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Se emplearon en los métodos que se describen en el
 25 ejemplo 1, 4-piperidinol y 3{[(1E)-

dimetilamino)metilideno]amino}-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado a partir de 3-amino-5-(4-fluorofenil)tiofeno-2-carboxilato de metilo utilizando los métodos que se describen en el Ejemplo 1, Paso B) en los métodos que se describen en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título en la forma de un polvo color marrón (0.22 g, 12%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (m, 2H); 4.65 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.80 (m 2H), 1.55 (m, 2H). LCMS m/z 452 (M+H).

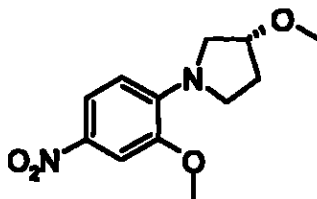
Ejemplo 11

15



6-(4-clorofenil)-3-{3-metoxi-4-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-
il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

20



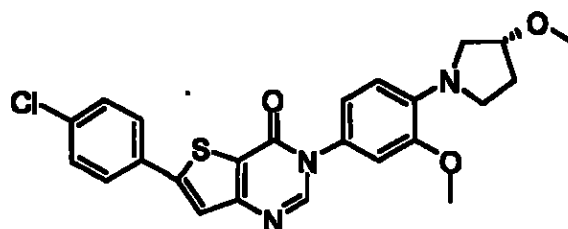
Paso A: (3R)-3-(metiloxi)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]pirrolidina

25

as

Se agitó durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno (3R)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinol (el producto del ejemplo 1, Paso A; 2.2 g; 0.009 mol), DMF (10 mL) y NaH (0.40 g, 60% en aceite mineral, 0.010 mol), se
 5 agregó yoduro de metilo (1.49 g, 0.010 mol) y se continuó con la agitación durante 30 minutos adicionales. Se agregó una mezcla de acetato de etilo y agua (40 mL, 50% p/v) y la reacción se extrajo tres veces con agua, salmuera, se secó, filtró y posteriormente se concentró hasta obtener un
 10 sólido color marrón (2.20 g, 97%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H). LCMS m/z (M+H).

15



Paso B: 6-(4-clorofenil)-3-{3-metoxi-4-[(3R)-3-metoxipirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona
 20

Comenzando con (3R)-3-(metiloxi)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-pirrolidina (el producto del Paso A) y utilizando los métodos descritos en el ejemplo 1, Paso C, se obtuvo el compuesto del título en la forma de un polvo color gris (0.55
 25 g, 14%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.97

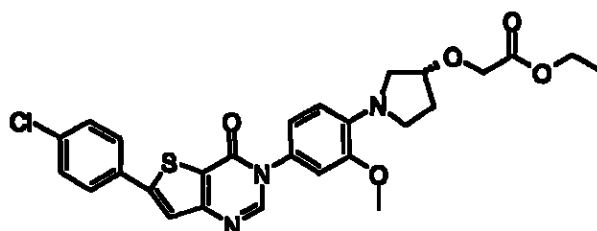
as

(s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.00 (m, 2H). LCMS m/z 468 (M+H).

5

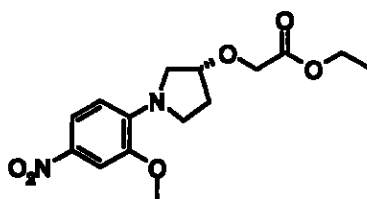
Ejemplo 12

10



(((3R)-1-{4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metoxifenil}pirrolidin-3-il]acetato de etilo

15



Paso A: (((3R)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinil]oxi)acetato de etilo

20

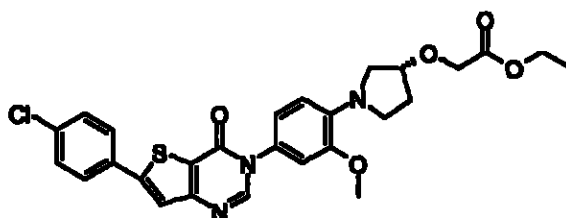
Este intermediario se preparó comenzando con bromoacetato de etilo y utilizando el método que se describe en el ejemplo 11, Paso A, para producir un sólido color marrón (0.65 g, 20%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m,

25

92

3H), 2.18 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.22 (t, 3H). LCMS m/z 325 (M+H).

5



10

Paso B: [({(3R)-1-[4-[6-(4-clorofenil)-4-oxotieno[3,2-d]pirimidin-3(4H)-il]-2-metiloxi)fenil]-3-pirrolidinil}oxi)acetato de etilo

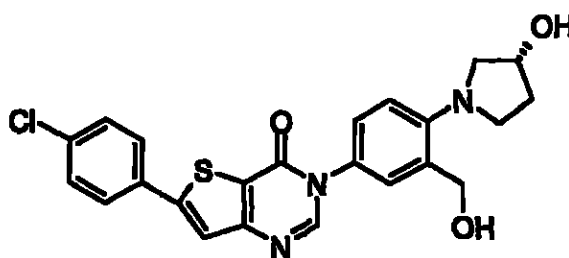
15

Utilizando (({3R)-1-[2-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-pirrolidinil}oxi)acetato de etilo (el producto del Paso A) en los métodos que se describen en el Ejemplo 1, Paso C, se obtuvo el compuesto del título en la forma de un polvo color café (0.058 g, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.20-3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.21 (t, 3H). LCMS m/z (M+H).

20

Ejemplo 13

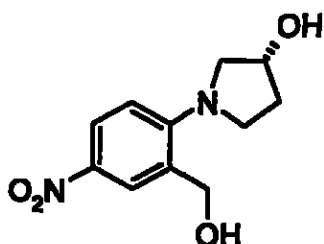
25



100

6-(4-clorofenil)-3-{3-(hidroximetil)-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

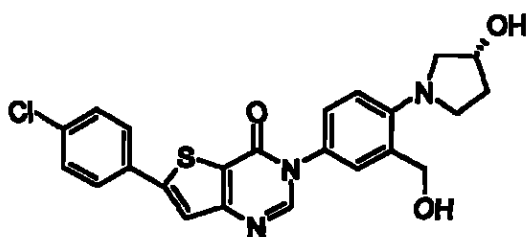
5



Paso A: (3R)-1-[2-(hidroximetil)-4-nitrofenil]pirrolidin-3-ol

Utilizando (2-cloro-5-nitrofenil)metanol en los métodos que se describen en el ejemplo 1, Paso A, se produjo (3R)-1-[2-(hidroximetil)-4-nitrofenil]pirrolidin-3-ol en la forma de un polvo color café (0.45 g, 22%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.40 (t, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.96 (m, 2H). LCMS m/z 239 (M+H).

20

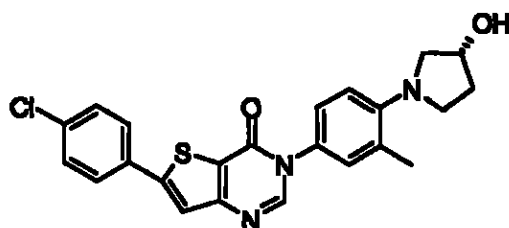


Paso B: 6-(4-clorofenil)-3-{3-(hidroximetil)-4-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

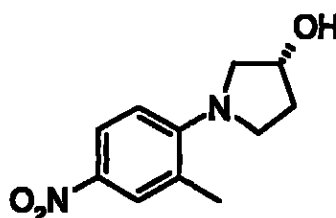
25

Utilizando (2-cloro-5-nitrofenil)metanol (el producto del Paso A) en los métodos que se describen en el Ejemplo 1, Paso C se obtuvo el compuesto del título en la forma de un polvo color marrón (1.48 g, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). LCMS m/z 454 (m+H).

Ejemplo 14



6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-metilfenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

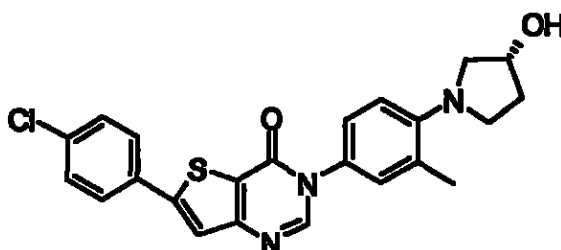


Paso A: (3R)-1-[2-metil-4-nitrofenil]-3-pirrolidinol

Utilizando 1-cloro-2-metil-4-nitrobenceno y los métodos encontrados en el ejemplo 1, Paso A, se proporcionó este compuesto en la forma de un polvo color

marrón (1.23 g, 55%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.80-2.10 (m, 2H). LCMS m/z 223 (M+H).

5



10

Paso B: 6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidinil]-3-metil-fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

Utilizando (3R)-1-(2-metil-4-nitrofenil)-3-pirrolidinol (el producto del Paso A) en los métodos que se describen en el ejemplo 1, Paso C, se preparó el compuesto del título en la

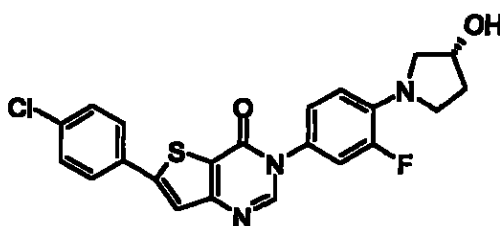
15

forma de un polvo color marrón (0.35 g, 40%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m,

20

1H). LCMS m/z 438 (m+h).

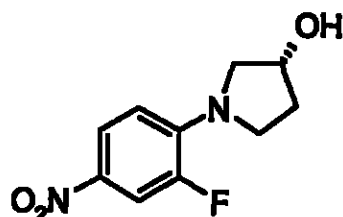
Ejemplo 15



25

6-(4-clorofenil)-3-{3-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

5

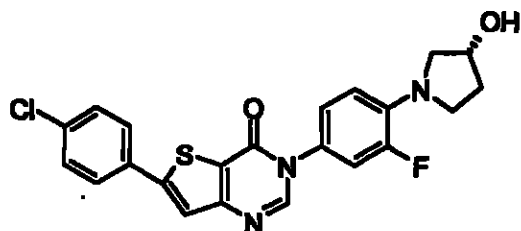


Paso A: (3R)-1-(2-metil-4-nitrofenil)-3-pirrolidinol

10

Este intermediario se preparó en la forma de un polvo color marrón utilizando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno y los métodos que se describen en el ejemplo 1, Paso A (1.52 g, 69%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H). LCMS m/z (M+H).

15



20

Paso B: 6-(4-clorofenil)-3-{3-fluoro-4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

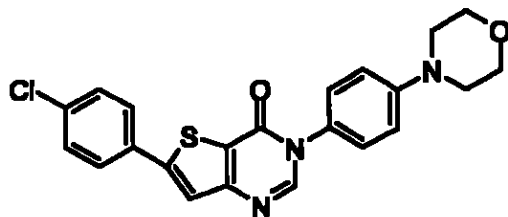
Se calentó a reflujo durante siete horas una mezcla de (3R)-1-(2-metil-4-nitrofenil)-3-pirrolidinol (el producto del Paso A, 226 mg, 1 mmol), cloruro de estaño (0.9 g, 4 mmol),

25

etanol absoluto (15 mL) y HCl acuoso (5 mL, 1N). La
reacción se diluyó con hidróxido de sodio acuoso (5 mL,
6N), y se extrajo con acetato de etilo. La solución de
acetato de etilo se extrajo tres veces con agua, se secó y
5 se combinó con 5-(4-clorofenil)-3-[[[(1Z)-(dimetil-amino)
metilideno]amino]tiofeno-2-carboxilato de metilo (el
producto del Ejemplo 1, Paso B; 322 mg, 1 mmol) y fenol
(0.6 g), concentrado y posteriormente se calentó a una
temperatura de 130°C durante tres horas. La reacción se
10 enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico
y el sólido resultante se filtró y tituló con acetato de etilo
para producir el compuesto del título en la forma de un
polvo color olivo (171 mg, 39%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-
d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.62 (d, 2H),
15 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.02 (m, 1H),
4.42 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.40 (m, 1H),
3.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). LCMS m/z
(M+H).

Ejemplo 16

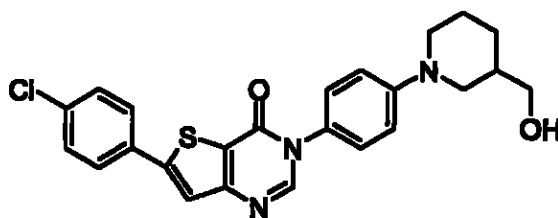
20



6-(4-clorofenil)-3-(4-morfolin-4-ilfenil)tieno[3,2-
25 d]pirimidin-4(3H)-ona

Se disolvió 5-(4-clorofenil)-3-[[*(E)*-(dimetilamino)metilideno]amino]-2-tiofenocarboxilato de metilo (el producto del ejemplo 1, Paso B; 0.54 mmol) en etanol (1.5 mL) y se calentó en un frasco con 4-morfolin-4-ilanilina a una temperatura de 160°C, 150 psi, durante 20 minutos en un aparato de química de microondas CEM Discover®. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se recolectó para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 13%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J=8.62 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.45 Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.97 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8.97 Hz), 3.75 (m, 4H), 3.18 (m, 4H). LCMS m/z 424 (m+H).

Ejemplo 17



6-(4-clorofenil)-3-{4-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]fenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

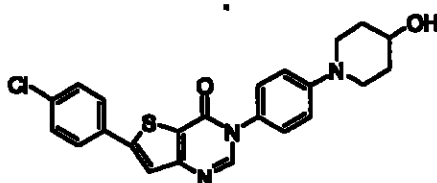
Se obtuvo el compuesto del título comenzando con 3-hidroximetilpiperidina y 1-cloro-4-nitrobenceno empleando los métodos que se encuentran en el Ejemplo 1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.58 (s, 2H, J=8.6 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.03 (d, 2H, J=9.1 Hz), 4.57 (t,

104

1H, J=5.4 Hz), 3.78 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.16 (m, 1H). LCMS M/Z = 452 (M+H).

Ejemplo 18

5



6-(4-clorofenil)-3-[4-(4-hidroxipiperidin-1- 11)fenil]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona

10

Se obtuvo el compuesto del título comenzando con 4-hidroxipiperidina y 1-cloro-4-nitrobenceno empleando los métodos que se encuentran en el ejemplo 1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.9 Hz), 4.70 (d, 15 1H, J=4.3 Hz), 3.66 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). LCMS m/z = 438 (M+H).

La actividad de los compuestos utilizados en la presente invención, se pueden evaluar en un ensayo 20 funcional de MCH R1 tal como se indica a continuación:

Materiales

Se obtuvieron placas negras, de 96 depósitos tratadas con cultivo de tejido (#3904) de Corning Costar, (Cambridge, MA), Equipo de Ensayo de Gen Reportero de 25 Luciferaza LucPlus™ Equipo (#6016969) de Packard

104

(Meriden, CT), los sellos de las placas (#097-05-00006) fueron de Beckman/Sagian (fullerton, CA). El medio DMEM/F12 (#11039-021), suero de bovino fetal ((#16140-071), L-glutamina (#25030-081), 0.05% tripsina (#25300-054), G418 (#10131-035) y dPBS (#4190-144) se obtuvieron en Gibco BRL (Gaithersburg, MD). La trombina (T7009) se obtuvo en Sigma Chemical Co (St. Luis, MO), péptido MCH (H-1482) se obtuvo en BaChem California (Torrance, CA). Las células ovario de hámster chino (CHO-K1) se obtuvieron en la Recolección de Cultivo Tipo Americano (Rockville, MD).

Métodos

Se transfectaron células CHO, que expresan en forma estable un gen reportero elkgal4-luc⁺ gen reportero (huésped) mediante electroporación con el receptor de hormona con concentración de melanina humana. Se seleccionó un receptor estable utilizando G418 para ensayos antagonistas funcionales. Se propagaron células CHO MCH1R-elkgal4-luc⁺ en un medio completo (DMEM/F12, 5% FBS, 2 mM l-glutamina) en frascos T225. Cuarenta y ocho horas antes del ensayo, las células se recolectaron con 2 mL de tripsina al 0.05%, se lavaron con medio completo y se plaquearon en una concentración de 10,000 células/depósito en medio completo en placas negras de 96 depósitos. Dieciocho horas antes del ensayo, se eliminó el

medio de las células mediante aspiración y se reemplazó con 90 μ l/depósito de DMEM/F12 libre de suero. Al momento del ensayo, se pipetearon antagonistas (1 μ l, 100% de DMSO) en la forma de curvas con concentración de 5 10 puntos en el medio y las placas se incubaron durante cuarenta y cinco minutos a una temperatura de 37°C en un incubador de cultivo celular. Después de esta incubación, se agregaron 10 μ L de una concentración EC₅₀ de MCH al medio y las placas se incubaron durante cinco horas a una 10 temperatura de 37°C en un incubador de cultivo celular. El medio se aspiró mediante vacío seguido de la adición de 50 μ l de una mezcla 1:1 de LucPlus™ y dPBS/1 mM CaCl₂/1 mM MgCl₂. El paso de aspiración se llevó a cabo con el objeto de evitar la interferencia potencial del ensayo a 15 través de los compuestos que pueden inhibir o estimular la actividad de luciferaza o pueden inhibir la señal de luz. Las placas se sellaron y sometieron a adaptación a la oscuridad a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se cuantificara la actividad de luciferaza sobre un contador de 20 centelleo de microplaca TopCount™ (Packard) utilizando un tiempo de conteo de 3 segundos/depósito. Se cuantificó la capacidad del antagonista MCH EC₅₀ a través de un análisis de regresión no lineal utilizando un programa de ajuste de curva con base en Microsoft Excel. La especificidad de la 25 respuesta MCH R1 se determina utilizando el mismo

107

protocolo midiendo la capacidad de los antagonistas para inhibir la respuesta de trombina EC₅₀ (endógena) en las células huésped.

Los compuestos que se describen tienen un valor pIC₅₀ mayor a 7. Por ejemplo, los compuestos del ejemplo 1 a 4 tienen los valores pIC₅₀ MCH R1 respectivos que se muestran más adelante.

10

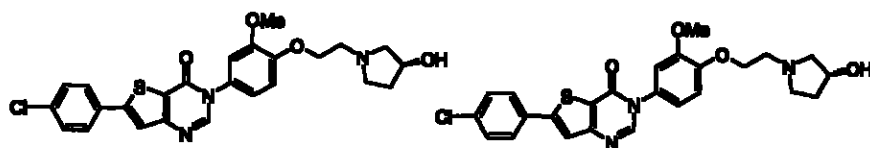
Ejemplo	pIC ₅₀ MCH R1
1	8.6
4	8.7

Estudios Comparativos. Un aspecto en el cual los compuestos de la presente invención difieren a los que se encuentran en la publicación WO03/033476 A1 (GlaxoSmithKline), es que los compuestos de la presente invención están desprovistos de sustituyente(s) que corresponden a M==L en la Fórmula (Ia) de dicha solicitud. Además, los compuestos de la presente invención demuestran características preferidas con respecto a la inhibición del canal de iones de potasio del gen relacionado con éter-a-go-go de humano (Herg) en comparación con los compuestos que se describen en la publicación WO 03/033476 A1. El canal de potasio hERG contribuye a la repolarización de potenciales de acción cardíaca y la inhibición de este canal puede prolongar el intervalo QT del

10

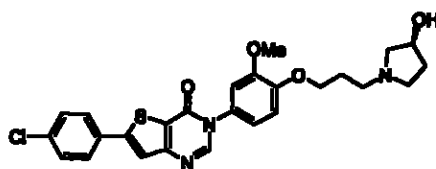
electrocardiograma. La prolongación del intervalo QT se asocia con una arritmia ventricular, *torsades de pointes* que pueden progresar a fibrilación ventricular y a muerte cardíaca repentina. La prueba de nuevas entidades químicas para la inhibición de hERG es una estrategia para la detección temprana de liabilidades de intervalo QT antes de las pruebas clínicas. Los resultados de las pruebas comparativas ilustran beneficios sorprendentes e inesperados en la reducción de hERG y por lo tanto una reducción en el potencial de complicaciones cardiovasculares adversas.

Se compararon los ejemplos de comparación 1 - 3 (que se encuentran en la publicación WO 03/033476 A1) con los ejemplos 1 - 4 de la presente invención. Los compuestos para la comparación de la publicación WO 03/033476 A1, fueron:



20 Ejemplo de comparación 1

Ejemplo de comparación 2

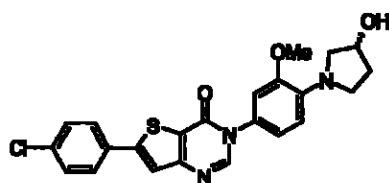


25

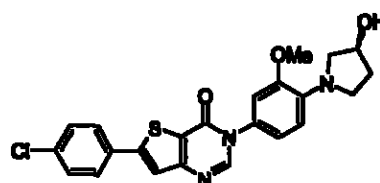
Ejemplo de comparación 3

Los compuestos de la presente invención utilizados para comparación, fueron:

5



Ejemplo 1



Ejemplo 4

La comparación se llevó a cabo como se indica a continuación. Los canales de potasio hERG fueron expresados temporalmente en células HEK-293 utilizando el sistema de expresión viral Bacman (Kost y asociados, 2000: Pfohl y asociados, 2001). Se mantuvieron las células HEK-293, en medio celular D-MEM/F12, suero de bovino fetal al 10%, 100 unidades/mL de sodio de penicilina G y sulfato de estreptomicina 100 µg/mL. Las células se crecieron hasta una confluencia en frascos y se enjuagaron una vez con PBS antes del paso. Los frascos se incubaron con VERSENE (EDTA) 1:5000 durante 5 minutos a una temperatura de 37°C, para desprender las células de los frascos. Las células utilizadas en los experimentos de electrofisiología se plaquearon sobre cubiertas corredizas de vidrio y se transfectaron de 24 a 72 horas antes de utilizarse.

Se estudiaron los canales, utilizando el modo de célula completa de la técnica de sujeción de parche (Hamill y

asociados, 1981). La solución de pipeta contenía 145 mM K+Aspartato, 11mM EGTA, 5 mM NaCl, 5 mM MgATP, 5 mM HEPES, pH 7.4, y la solución del baño contenía 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM d-glucosa pH 7.4. Para medir los efectos del fármaco, se mantuvieron las células a -80 mV, posteriormente se detuvo a +20 mV durante 400 ms seguido de una segunda pulsación a -40 mV, de modo que la corriente trasera externa característica de hERG pudiera ser medida. Las corrientes traseras se midieron a hERG debido a que no hubieron otras corrientes traseras en este potencial en células no transfectadas. Este protocolo de pulsación se repitió en intervalos de 10 segundos durante la superfusión del artículo de prueba diluido en la solución de baño. La inhibición de hERG se determinó midiendo la amplitud pico de las corrientes traseras a -40 mV antes y después de la aplicación del compuesto. Se determinó la concentración inhibidora máxima-media (IC₅₀) a partir de un ajuste de curva de la ecuación Hill a los puntos de datos. Los resultados se describe en la tabla 2. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

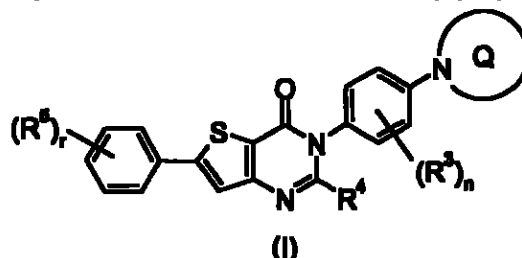
Tabla 2

Ejemplo	Inhibición hERG
Ejemplo de Comparación 1	IC ₅₀ 2 uM (62% inhib. @ 3 uM)
Ejemplo de Comparación 2	90% inhib. @ 3 uM
Ejemplo de Comparación 3	84% inhib. @ 3 uM
Ejemplo 1	IC ₅₀ > 10uM (2.6% inhib.@ 3uM)
Ejemplo 4	IC ₅₀ > 10uM (23% inhib.@ 3uM)

5

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la Fórmula (I) que comprende:



una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo, en donde:
 el anillo Q es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros o un
 10 anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros, en donde
 el anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros y el anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 11 miembros contiene el átomo de nitrógeno ilustrado, y opcionalmente, uno o 2 más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O y
 15 S, y en donde el anillo heterocíclico y el anillo heterocíclico bicíclico son opcionalmente sustituidos de una a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en fenilo, C₁₋₃alquilo, hidroxilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃hidroxialquilo, oxo, halo, y
 20 -O(CH₂)_qC(O)R⁶ en donde q es 0 a 2 y R⁶ es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, y arilo;

cada R³ es independientemente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₆alquilo de cadena recta o ramificada, C₃₋₆ cicloalquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₃ hidroxialquilo, trihalometilo, trihalometoxi, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆
 25

112

115

dialquilamino, hidroxilo, ciano, acetilo, C_{1-6} alquiltio, y halo; y n es 0 a 4;

R^4 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, C_{1-6} alquilo de cadena recta o ramificada, C_{3-6} cicloalquilo, y C_{1-3} alquiltio;

cada R^5 es seleccionada independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo de cadena recta o ramificada, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, trihalometilo, trihalometoxi, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} dialquilamino, hidroxilo, ciano, acetilo, C_{1-6} alquiltio, y halo; y r es 0 a 5, siempre y cuando r sea 0, el anillo Q es sustituido de uno a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, C_{1-3} alquilo, hidroxilo, C_{1-3} alcoxi, oxo, y halo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros, y en donde el anillo heterocíclico y el anillo bicíclico heterocíclico son sustituidos opcionalmente de una a cuatro veces por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo, hidroxilo, C_{1-3} alcoxi, oxo, halo, y $-O(CH_2)_qC(O)R^6$ en donde q es 0-1 y R^6 es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, o arilo.

3.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 2, caracterizado porque el anillo Q es un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido una vez.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el anillo Q es 3-
5 hidroxipirrolidina.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 0 a 2.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque cada R³ es
10 seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo de cadena recta o ramificada, C₁₋₃ alcoxi, trihalometilo, C₁₋₃ dialquilamino, ciano, acetilo, C₁₋₃ alquiltio, y halo; y n es 1.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R³ es metoxi.

8.- El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y un C₁₋₃ alquilo de cadena recta o ramificada.

9.- El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 8, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada R⁵ es
seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₃ alquilo de
cadena recta o ramificada, C₁₋₃ alcoxi, trihalometilo, C₁₋₃
25 dialquilamino, ciano, acetilo, C₁₋₃ alquiltio, y halo; y r es 1

15

ó 2.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R^5 es halo; y r es 1.

12.- El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 11, caracterizado porque R^6 es cloro.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
10 metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

6-(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona; y

15 6-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-pirrolidin-1-
ilfenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el compuesto es 6-
(4-clorofenil)-3-{4-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-3-
20 metoxifenil}tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona;

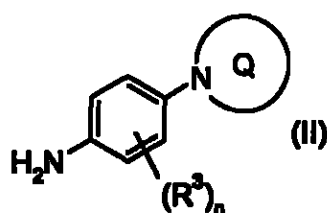
15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en combinación con al
menos una especie seleccionada del grupo que consiste en
25 un agente para tratar diabetes, un agente para tratar

4/8

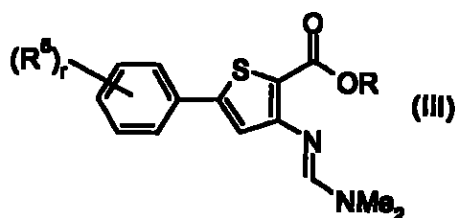
hipertensión y un agente para tratar arteriosclerosis.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, una sal, un solvato o un derivado fisiológicamente funcional del mismo en combinación con al menos una especie para el tratamiento de obesidad seleccionada del grupo que consiste en (i) factor neurotrófico ciliar humano, (ii) un antagonista CB-1 o agonista inverso, (iii) un inhibidor de recaptación de neurotransmisor, (iv) un inhibidor de lipasa, (v) un agonista MC4R, (vi) un agonista 5-HT_{2c}, (vii) un antagonista del receptor de ghrelin, (viii) un agonista del receptor CCK-A, (ix) un antagonista NPY Y1, (x) PYY₃₋₃₆, y (xi) un activador PPAR.

17.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, en donde el proceso comprende hacer reaccionar una anilina de la Fórmula (II)

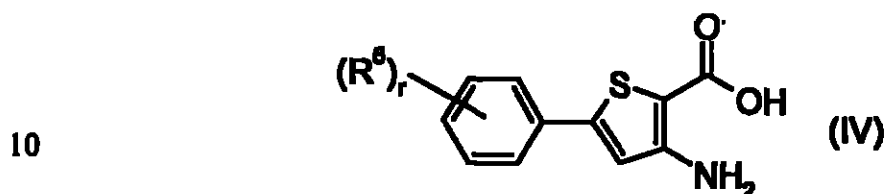


con un compuesto de la Fórmula (III)



y al mismo tiempo calentar en un solvente; en donde el anillo Q, R³, R⁶, n y r son tal como se definió en la Fórmula (I), R es C₁₋₄ alquilo, y R⁴ es H.

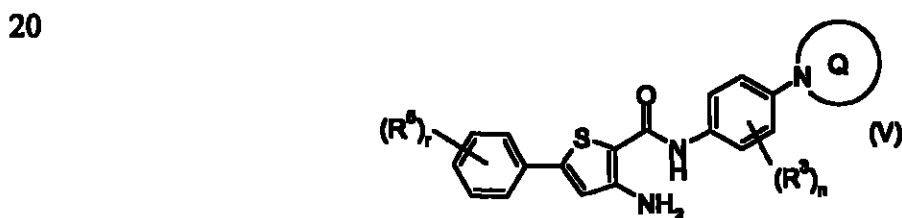
18.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el proceso acopla un aminoácido de la Fórmula (IV).



con una anilina de la Fórmula (II)

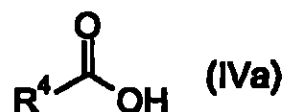


en un solvente en la presencia de al menos un agente de acoplamiento para producir un compuesto de la Fórmula (V).



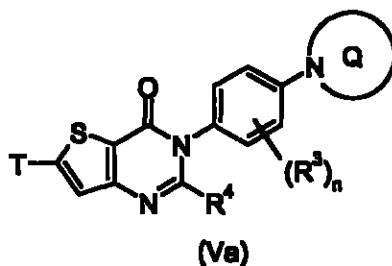
y ciclar el compuesto de la Fórmula (V) con un ácido de la Fórmula (IVa)

25



para formar un compuesto de la Fórmula (I) y en donde el
 5 anillo Q, R³, R⁴, R⁵, n, y r son tal como se definió en la
 Fórmula (I).

19.- Un proceso para la preparación de un compuesto
 de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado porque comprende la reacción de un
 10 compuesto de la Fórmula (Va).

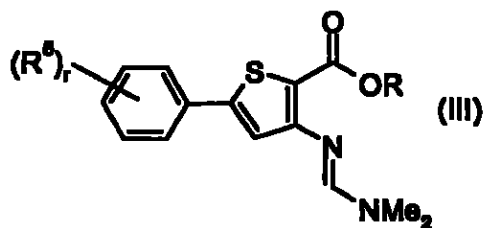


15

(i) con un ácido borónico y un catalizador de paladio
 utilizando una reacción de acoplamiento Suzuki o (ii) con un
 reactivo de organoestano y un catalizador de paladio
 utilizando una reacción de acoplamiento Stille y en donde el
 20 anillo Q, R³, R⁴, n y r son tal como se definió en la Fórmula
 (I) y T es un grupo saliente.

20.- Un proceso para la preparación de un compuesto
 de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado porque R⁴ es hidrógeno que comprende
 25 acoplar un éster amino de la Fórmula (III) en donde R es C₁.

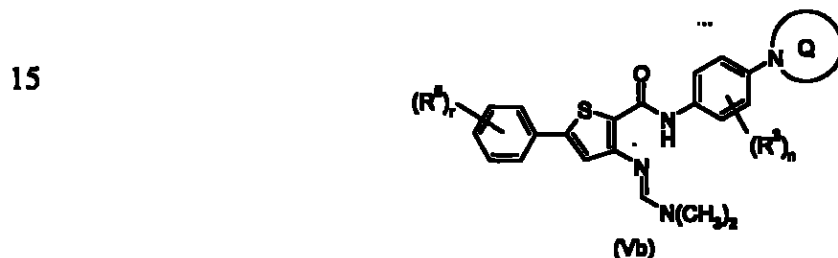
4 alquilo



con una anilina de la Fórmula (II)



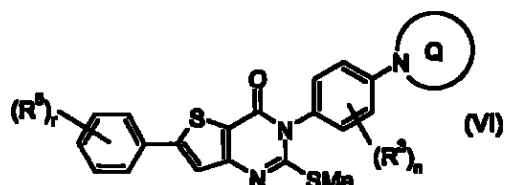
en un solvente en la presencia de trimetilaluminio para producir un compuesto de la Fórmula (Vb).



20 y ciclar el compuesto de la Fórmula (Vb) para formar un compuesto de la Fórmula (I) y en donde el anillo Q, R^3 , R^6 , n y r son tal como se definió en la Fórmula (I).

21.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 es hidrógeno que comprende hacer
25 reaccionar un compuesto que contiene azufre de la Fórmula

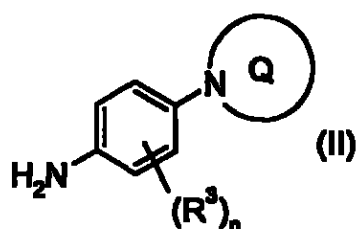
(VI).



5 con un agente de reducción de níquel Raney en la presencia de un solvente y en donde el anillo Q, R^3 , R^5 , n y r son tal como se definió en la Fórmula (I).

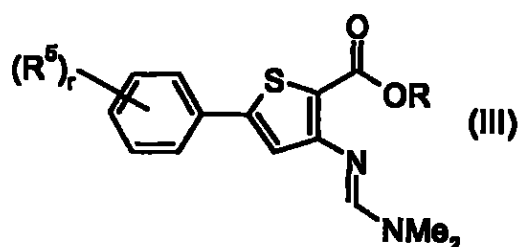
22.- Un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizado porque R^4 es hidrógeno que comprende el tratamiento de una amina de la Fórmula (II).

15



con una base fuerte tal como hexametildisilazano de sodio y la reacción con un éster de la Fórmula (III) en donde R es C_{1-4} alquilo.

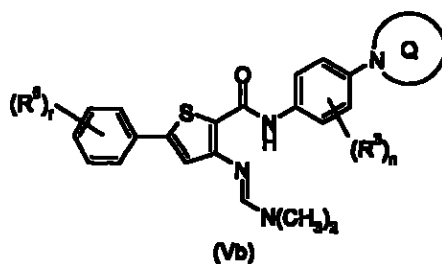
20



25 en un solvente tal como tetrahydrofurano para producir un

compuesto de la Fórmula (Vb)

5



y ciclar el compuesto de la Fórmula (Vb) para formar un
compuesto de la Fórmula (I) y en donde el anillo Q, R^3 , R^5 ,
n y r son tal como se definió en la Fórmula (I) y R^4 es
10 hidrógeno.



125
122

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 13
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 12

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

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