



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-37930

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

ARILINDENOPIRIDINAS Y ARILINDENOPIRIMIDINAS Y SU USO COMO
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR ADENOSINA A2A.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

CO7D239/70, 4D5/04, 417/04, 409
CO7D401/12, 4D5/12, 4D1/06, 221/16, A61K31/505, 31/535, A61P 25/28, 25/16

71. SOLICITANTE

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

RARITAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

66211. 21-2006



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-037830-00000-0000 Fax: 2008-04-21 15:18:28
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tlx: 11 PATENTEYS Eno 378 FASENACIONAL
A-441 DECENTARON Calle: 08

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-05-2006

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**
Dirección: **U.S. Route 202, P.O. Box 300, Raritan, New Jersey 08889-0802, Estados Unidos de América.**
Nacionalidad o Domicilio: **Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América.**
Lugar de Constitución: **Delaware, Estados Unidos de América**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 182051/61** Fax: **6 181889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

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

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/031471 Fecha 03 de octubre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2005/042500 A1 Fecha 12 de mayo de 2005

6 **TÍTULO (54)** ARILINDENOPIRIDINAS Y ARILINDENOPIRIMIDINAS Y SU USO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR ADENOSINA A2A.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 239/70, 405/02, 412/04, 409/04, 401/12, A51P 05/28, 25/46, C07D 405/12, 401/06, 221/16, A61K 31/505, 31/5355

8 **Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

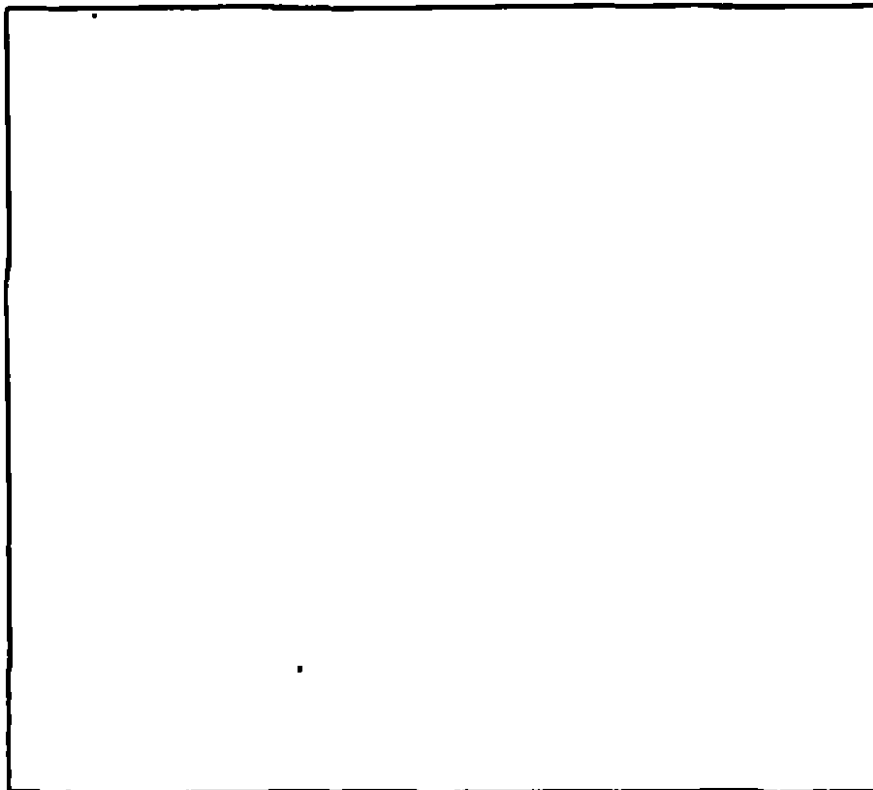
(31) Número de Solicitud

SI ☐ NO ☒

9 **Comprobante de pago No.** 06 - 24.705 **Fecha** 29 de marzo de 2006

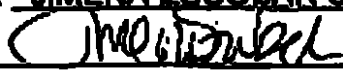
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 19.164
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2958/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2958

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 66 - 24,793
FECHA : MARZO 29 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-037830-00000-0000 Fec: 2006-04-21 15:18:25
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEMII Ene 378 FASENACIONALI
Am A11 PRESENTACION E-Acta 05

CONSOLIDACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	C.C. PAGD	FECHA DEP	VR. PAGO
ESCORBAR JORGE ASCOTAMES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-03119-6	51162175	29/03/2006	9,679,500.00

CONCEPTO

CANT. REALISTICA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATELLE DE IN	443,030.00
	TOTAL :	443,030.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

BO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

HEINTZELMAN, Geoffrey, R.

(74 Lilac Drive, Annandale, New Jersey 08801, Estados Unidos de América);

2.)

BULLINGTON, James, L.

(21 Wesleyan Drive, Hamilton Square, New Jersey 08690-1945, Estados Unidos de América);

3.)

RUPERT, Kenneth, C.

(426 Centre Street, South Orange, New Jersey 07079, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC,
sociedad constituida de conformidad con las leyes del
estado de Delaware, Estados Unidos de América,
domiciliada en U.S. Route 202, P.O.Box 300, Raritan,
New Jersey 08869-0602, Estados Unidos de América,
el otorgamiento de Patente para la invención titulada
"ARILINDENOPIRIDINAS Y
ARILINDENOPIRIMIDINAS Y SU USO COMO
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR ADENOSINA
A2A".

Clase: C07D 239/70


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

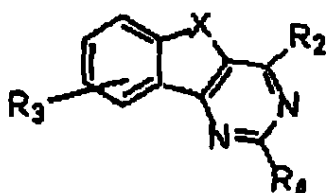
FOLIOS 5 y 6 PARA PUBLICAR.

S A

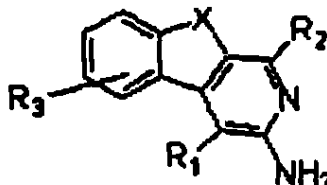
RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención provee arilindenopiridinas y arilindenopirimidinas
novedosas de la fórmula (I), (II)

5



Fórmula I



Fórmula II

10 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, y X son como se definió antes, y composiciones
farmacéuticas que comprenden las mismas, útiles para tratar trastornos
aliviados al antagonizar receptores de adenosina A_{2a}; esta invención también
provee métodos terapéuticos y profilácticos usando los presentes compuestos
y composiciones farmacéuticas.

15

20

JJ

P08/459F

**ARILINDENOPIRIDINAS Y ARILINDENOPIRIMIDINAS Y SU USO COMO
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR ADENOSINA A2A**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud co-
pendiente con número de serie 10/259,139, presentada el 27 de septiembre
de 2002, que es una continuación en parte de la solicitud co-pendiente con
número de serie 10/123,389, presentada el 16 de abril de 2002, ambas
10 incorporadas aquí por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a arilindenopiridinas y
15 arilindenopirimidinas y sus usos terapéuticos y profilácticos. Los trastornos
tratados y/o prevenidos que usan estos compuestos incluyen trastornos
neurodegenerativos y de movimiento aliviados al antagonizar receptores de
adenosina A2a.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Receptores de adenosina A2a

La adenosina es un nucleótido de purina producido por células

metabólicamente activas dentro del cuerpo. La adenosina ejerce sus efectos mediante cuatro subtipos de receptores de superficie celular (A1, A2a, A2b y A3), que pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína (Stiles, G.L. Journal of Biological Chemistry, 1992, 267, 6451). A1 y A3 se acoplan a proteína G Inhibidora, mientras que A2a y A2b se acoplan a proteína G estimuladora. Los receptores de A2a se encuentran principalmente en el cerebro, tanto en neuronas como en células gliales (el más alto nivel en el cuerpo estriado y el nucleus accumbens, moderado a nivel alto en las regiones de tubérculo olfatorio, hipotálamo e hipocampo, etc.) (Rosin, D. L.; Robeva, A.; Woodard, R. L.; Guyenet, P. G.; Linden, J. Journal of Comparative Neurology, 1998, 401, 163).

En tejidos periféricos, los receptores de A2a se encuentran en plaquetas, neutrófilos, músculo liso vascular y endotelio (Gessi, S.; Varani, K.; Merighi, S.; Ongini, E.; Borea, P. A. British Journal of Pharmacology, 2000, 129, 2). El cuerpo estriado es la región de cerebro principal para la regulación de actividad motora, particularmente a través de su innervación desde las neuronas dopaminérgicas que se originan en la sustancia negra. El cuerpo estriado es el principal objetivo de la degeneración de neuronas dopaminérgicas en pacientes con enfermedad de Parkinson (PD, por sus siglas en inglés). Dentro del cuerpo estriado, los receptores de A2a se co-localizan con los receptores de dopamina D2, lo que sugiere un sitio importante para la integración de señalización de adenosina y dopamina en el cerebro (Fink, J. S.; Weaver, D. R.; Rivkees, S. A.; Peterfreund, R. A.; Pollack,

A. E.; Adler, E. M.; Reppert, S. M. *Brain Research Molecular Brain Research*, 1992, 14, 186).

Estudios neuroquímicos han mostrado que la activación de receptores de A2a han mostrado que la activación de receptores de A2a reduce la afinidad de unión de agonistas de D2 a sus receptores. Esta interacción de receptor-receptor de D2R y A2aR ha sido demostrada en preparaciones de membrana de cuerpo estriado de ratas (Ferre, S.; von Euler, G.; Johansson, B.; Fredholm, B. B.; Fuxe, K. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88, 7238) así como en líneas de células de fibroblastos después de ser transfectadas con ADNc de A2aR y D2R (Salim, H.; Ferre, S.; Dalal, A.; Peterfreund, R. A.; Fuxe, K.; Vincent, J. D.; Lledo, P. M. *Journal of Neurochemistry*, 2000, 74, 432). *In vivo*, el bloqueo farmacológico de receptores de A2a conduce a efectos benéficos en PD inducida por neurotoxina dopaminérgica MPTP(1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) en varias especies, incluyendo ratones, ratas y monos (Ikeda, K.; Kurokawa, M.; Aoyama, S.; Kuwana, Y. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 80, 262). Además, ratones knockout A2a con bloqueo genético de función de A2a se ha encontrado que son menos sensibles a alteración motora y cambios neuroquímicos cuando se exponen a la neurotoxina MPTP (Chen, J. F.; Xu, K.; Petzer, J. P.; Staal, R.; Xu, Y. H.; Beilstein, M.; Sonsalla, P. K.; Castagnoli, K.; Castagnoli, N., Jr.; Schwarzschild, M. A. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21, RC143).

En humanos, el antagonista de receptor de adenosina, teofilina,

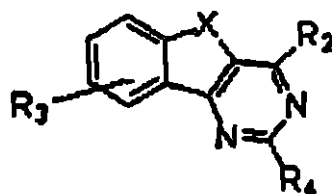
se ha encontrado que produce efectos benéficos en pacientes con PD (Mally, J.; Stone, T. W. Journal of the Neurological Sciences, 1995, 132, 129). Consistentemente, un estudio epidemiológico reciente ha mostrado que el consumo de cafeína alto hace a la gente menos probable a desarrollar PD (Ascherio, A.; Zhang, S. M.; Hernan, M. A.; Kawachi, I.; Colditz, G. A.; Speizer, F. E.; Willett, W. C. Annals of Neurology, 2001, 50, 56). En resumen, los bloqueadores de receptor de adenosina A2a pueden proveer una nueva clase de agentes antiparquinsonianos (Impagnatiello, F.; Bastia, E.; Ongini, E.; Monopoli, A. Emerging Therapeutic Targets, 2000, 4, 635).

10

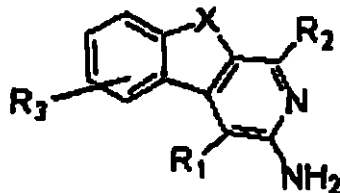
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o II

15



Fórmula I



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

20

(a) R_1 se selecciona del grupo que consiste de

(i) $-COR_3$, en donde R_3 se selecciona de H, alquilo de C_{1-9} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes en el grupo alquilo, arilo y arilalquilo se seleccionan de alcoxi de C₁₋₈, fenilacetiloxi, hidroxil, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi, amino, ciano, carboalcoxi, o NR₇R₈ en donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C₃₋₇, bencilo, arilo o heteroarilo o NR₇R₈ tomados juntos forman un heterociclo o heteroarilo;

(ii) COOR₅, en donde R₅ es como se definió antes;

(ii) ciano;

(iii) -CONR₉R₁₀ en donde R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C₃₋₇, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

en donde los grupos alquilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxil, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden ser sustituidos con carboxilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxil, tiol, amino, alcoxi o arilalquilo, o R₉ y R₁₀ tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterociclo o heteroarilo;

(v) alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido;

en donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de alcoxi de C₁₋₈, fenilacetiloxi, hidroxil, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi, amino,

ciano, carboalcoxi, carboxilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, sulfonilo, tiol, alquiltio, o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son como se definió antes;

(b) R_2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_{3-7} opcionalmente sustituido, alcoxi de C_{1-6} , ariloxi, alquilsulfonilo de C_{1-6} , arilsulfonilo, ariltio, alquiltio de C_{1-6} , o $-\text{NR}_{24}\text{R}_{25}$

en donde R_{24} y R_{25} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo o R_{24} y R_{25} tomados junto con el nitrógeno forman un grupo heteroarilo o heterociclilo,

(c) R_3 es de uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de:

hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-6} , ciano, carboalcoxi de C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo de C_{1-6} , halógeno, nitro, hidroxilo, trifluorometoxi, carboxilato de C_{1-6} , arilo, heteroarilo y heterociclilo, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,

en donde R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o R_{10} y R_{11} tomados junto con el nitrógeno forman un grupo heteroarilo o heterociclilo,

$-\text{NR}_{13}\text{COR}_{14}$,

en donde R_{13} se selecciona de hidrógeno o alquilo y R_{14} se

selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo de C_{1-3} , carboxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_{13}R_{14}N(CH_2)_p$, o $R_{13}R_{14}NCO(CH_2)_p$, en donde R_{13} y R_{14} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo y alcoxi, y p es un entero de 1-8,

5 en donde el grupo alquilo pueden ser sustituidos con carboxilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxí, tiol, alcoxi o arilalquilo, o R_{13} y R_{14} tomados junto con el carbonilo forman un grupo heterociclilo que contiene carbonilo;

10 (d) R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada, bencilo

en donde los grupos alquilo y bencilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de cicloalquilo de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-3} , ciano, carboalcoxi de C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo de C_{1-8} , 15 halógeno, nitro, hidroxí, trifluorometoxi, carboxilato de C_{1-8} , amino, $NR_{17}R_{18}$, arilo y heteroarilo,

-OR₁₇, y -NR₁₇R₁₈,

en donde R_{17} y R_{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido o arilo; y

20 (e) X se selecciona de C=S, C=O; CH₂, CHOH, CHOR₁₉; o CHNR₂₀R₂₁ en donde R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan de alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de alcoxi de C_{1-3} , hidroxí,

halógeno, amino, ciano, o $NR_{22}R_{23}$ en donde R_{22} y R_{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C_{3-7} , bencilo, arilo, heteroarilo, o $NR_{22}R_{23}$ tomados juntos forman a heterociclo o heteroarilo;

5 con la condición de que en un compuesto de la fórmula II cuando R_1 es un ciano, entonces R_2 no es fenilo.

Esta invención también provee una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Esta invención además provee un método para tratar a un sujeto que tiene una condición aliviada al antagonizar receptores de adenosina A2a, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

Esta invención además provee un método para prevenir un
15 trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A2a en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una dosis profilácticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 ya sea antes o después de un evento anticipado para causar un trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A2a en el sujeto.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas de molécula

pequeña potentes de los receptores de adenosina A2a que han demostrado potencia para el antagonismo de receptores de adenosina A2a, A1, y A3.

Las modalidades preferidas para R₁ son COOR₅ en donde R₅ es un alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido.

5 Preferiblemente, la cadena de alquilo es sustituida con un grupo dialquilamino.

Las modalidades preferidas para R₂ son heteroarilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R₂ es un furano opcionalmente sustituido.

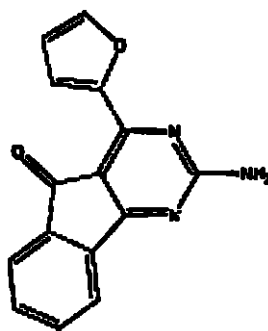
10 Sustituyentes preferidos para R₃ incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxil, amino, trifluorometilo, alcoxi, cadenas de hidroxialquilo, y cadenas de aminoalquilo.

Sustituyentes preferidos para R₄ incluyen NH₂ y alquilamino.

En una modalidad preferida, el compuesto se selecciona del grupo de compuestos mostrados en los cuadros 1 y 2 más adelante.

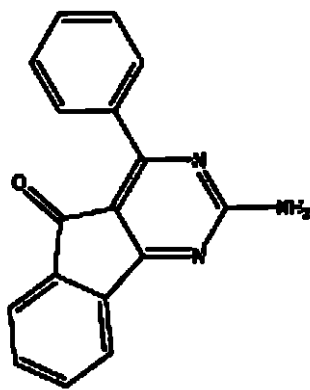
15 Muy preferiblemente, el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos:

El compuesto de la reivindicación 1, fórmula I, en donde R₄ es amino.



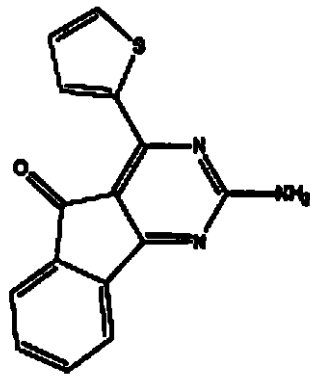
2-amino-4-furan-2-il-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona

5



2-amino-4-fenil-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona

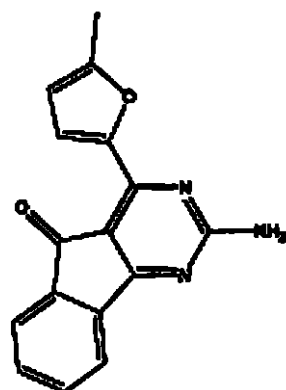
10



15

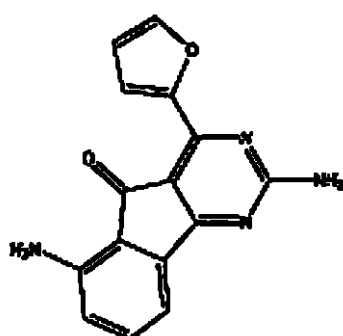
2-amino-4-tiofen-2-il-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona

20



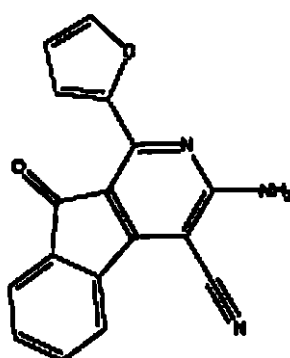
2-amino-4-(5-metil-furan-2-il)-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona

5



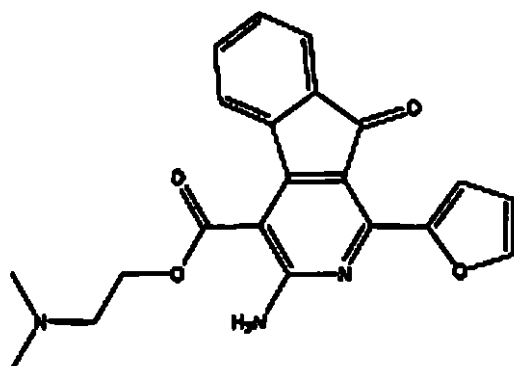
2,6-diamino-4-furan-2-ylindeno[1,2-d]pyrimidin-5-ona

10



3-amino-1-furan-2-yl-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carbonitrilo,

15

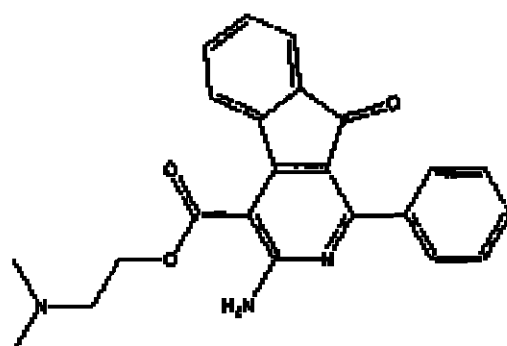


éster 2-dimetilamino-etílico de ácido 3-amino-1-furan-2-yl-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico,

17

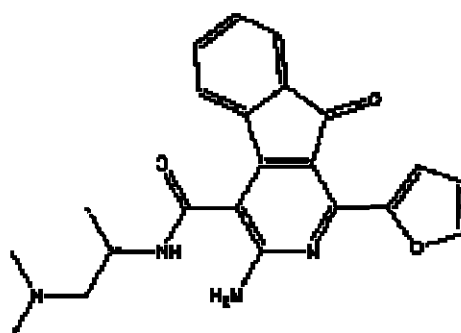
12

5



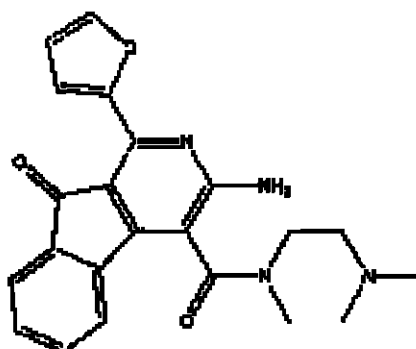
éster 2-dimetilamino-etílico de ácido 3-amino-1-fenil-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico

10



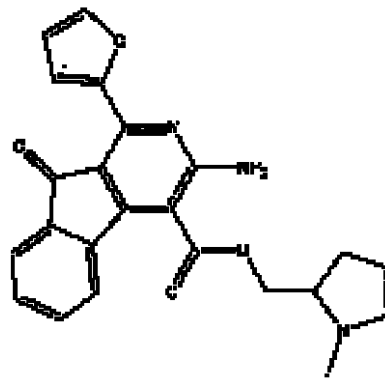
(2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico

15



20

(2-dimetilamino-etil)-metil-amida de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico



éster 1-metil-pirrolidin-2-ilmetílico de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-
Indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico

10 Los presentes compuestos se pueden aislar y usar como bases
libres. También se pueden aislar y usar como sales farmacéuticamente
aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen bromhídrico, yodhídrico,
clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico,
benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroetansulfónico, bencensulfónico,
15 oxálico, palmico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfémico
y sacérico.

Esta invención también provee una composición farmacéutica
que comprende el presente compuesto y un vehículo farmacéuticamente
aceptable.

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos
por los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan, de
aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 M y preferiblemente regulador
de pH de fosfato 0.05 M o solución salina 0.8%. Dichos vehículos

farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, etanol, soluciones alcohólicas/acuosas, glicerol, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medio regulado en su pH. Los vehículos orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, tabletas y similares. El vehículo sólido típico es una sustancia inerte tal como lactosa, almidón, glucosa, metil-celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, manitol y similares. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactado y aceites fijados. Los vehículos intravenosos incluyen rellenos de fluido y de nutrientes, rellenos de electrolitos tales como aquellos basados en dextrosa de Ringer y similares. Los conservadores y otros aditivos también pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelatadores, gases inertes y similares. Todos los vehículos se pueden mezclar según sea necesario con desintegrantes, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes y similares usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

20 Esta invención provee además un método para tratar a un sujeto que tiene una condición asociada al antagonizar receptores de adenosina A2a, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

En una modalidad, el trastorno es un trastorno neurodegenerativo o de movimiento. Ejemplos de trastornos tratables mediante la presente composición farmacéutica incluyen, sin limitación, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia de sistema múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer, y demencia senil.

En una modalidad preferida, el trastorno es enfermedad de Parkinson.

Como se usa aquí, el término "sujeto" incluya, sin limitación, cualquier animal o animal artificialmente modificado que tiene un trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A_{2a}. En una modalidad preferida, el sujeto es un humano.

La administración de la presente composición farmacéutica se puede efectuar o realizar usando cualquiera de los varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, oral y subcutánea. En la modalidad preferida, la presente composición farmacéutica se administra por vía oral. Además, la administración puede comprender dar al sujeto una pluralidad de dosis durante un período adecuado. Dichos regímenes de administración se pueden determinar de acuerdo con métodos de rutina.

Como se usa aquí, una "dosis terapéuticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para detener, revertir o

reducir la progresión de un trastorno. Una "dosis profilácticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, aliviar y/o retardar el inicio del trastorno. En la técnica se conocen métodos para determinar dosis terapéuticas y 5 profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica. La dosis efectiva para administrar la composición farmacéutica a un humano, por ejemplo, se puede determinar matemáticamente a partir de los resultados de estudios con animales.

En una modalidad, la dosis terapéuticamente y/o 10 profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de la presente composición farmacéutica. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.05 mg/kg de peso 15 corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. De manera más específica, en una modalidad, la dosis oral varía de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diariamente. En otra modalidad, la dosis oral varía de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, y en una modalidad adicional, de aproximadamente 0.05 20 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg diariamente. En otra modalidad más, las dosis de infusión pueden variar de aproximadamente 1.0 μ g/kg/min a aproximadamente 10 mg/kg/min de inhibidor, mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía de aproximadamente algunos

23 3A

minutos a aproximadamente algunos días. En una modalidad adicional, para administración tópica, el presente compuesto se puede combinar con un vehículo farmacéutico a una relación de fármaco/vehículo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1.

5

Definiciones y nomenclatura

A menos que se indique otra cosa, bajo nomenclatura estándar usada a lo largo de la descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión.

10

Como se usa aquí, los siguientes términos químicos tendrán los significados expuestos en los siguientes párrafos: "independientemente", cuando en referencia a los sustituyentes químicos, significarán que no más de un sustituyente existe, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes;

15

"Alquilo" significará alquilo de cadena recta, cíclica o ramificada. A menos que se indique otra cosa, el grupo alquilo contendrá 1-20 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, el grupo alquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más grupos tales como halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C_1-C_8 , alcoxi de C_1-C_8 , alquiltio de C_1-C_8 , alquilo de C_1-C_8 -amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, (mono-, di-, tri-, y per-) halógeno-alquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilo de C_1-C_8 -CO-O-, alquilo de C_1-C_8 -CO-NH-, carboxamida, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, tiol, arilo, aril-alquilo(C_1-C_8), heterociclilo, y heteroarilo.

20

"Alcoxi" significará -O-alquilo y a menos que se indique otra cosa, tendrá 1-8 átomos de carbono.

El término "bioisótero" se define como "grupos o moléculas que tienen propiedades químicas y físicas que producen propiedades biológicas
5 ampliamente similares" (Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, M. E. Wolff, ed. quinta edición, Vol. 1, 1995, pág. 795).

"Halógeno" significará flúor, cloro, bromo o yodo; "PH" o "Ph" significarán fenilo; "Ac" significará acilo; "Bn" significará bencilo.

El término "acilo", como se usa aquí, ya sea usado solo o como
10 parte de un grupo sustituyente, significa un radical orgánico que tiene 2 a 6 átomos de carbono (cadena recta o ramificada) suministrada a partir de un ácido orgánico por remoción del grupo hidroxilo. El término "Ac", como se usa aquí, ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

15 "Ariilo" o "Ar," ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico incluyendo, pero sin limitarse a, fenilo, 1- o 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo
20 de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilio de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆-amino, di(alquilo de C₁-C₆)amino, (mono-, di-, tri-, y per-) halógeno-alquilo, formilo, carboxí, alcóxycarbonilo, alquilo de C₁-C₆-CO-O-, alquilo de C₁-C₆-CO-NH-, o carboxamida. Radicales ariilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo,

bifenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzolioxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolijo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. "Ph" o "PH" denota fenilo.

- 5 Ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, "heteroarilo" se refiere a un radical cíclico, completamente insaturado que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los cuales un átomo de anillo se selecciona de S, O y N; 0-2 átomos de anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos de anillo
- 10 restantes son carbono. El radical se puede unir al resto de la molécula a través de cualesquiera átomos de anillo. Grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo,
- 15 isotiazolilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, N-oxo-piridilo, 1-dioxotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofenilo, N-óxido de quinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, bencotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, indazolilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo,
- 20 pirrolopiridinilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, o furo[2,3-b]piridinilo), imidazopiridinilo (tal como imidazo[4,5-b]piridinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo), naftiridinilo, ftelazinilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y furilo. El grupo heteroarilo

5 77

puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C₁-C₈, alcoxi de C₁-C₈, alquiltio de C₁-C₈, alquilo de C₁-C₈-amino, di(alquilo de C₁-C₈)amino, (mono-, di-, tri-, and per-) halógeno-alquilo, formilo, carboxi, 5 alcoxycarbonilo, alquilo de C₁-C₈-CO-O-, alquilo de C₁-C₈-CO-NH-, o carboxamida. Heteroarilo puede ser sustituido con un mono-oxo para dar por ejemplo una 4-oxo-1H-quinolina.

Los términos "heterociclo," "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, completamente o 10 parcialmente saturado que es, por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo de átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de 15 nitrógeno, átomos de oxígeno, y átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados. Los átomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico se puede unir a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos incluyen 20 pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahydrofurilo; piperidinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-piperidonilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo;

tetrahidrotiopiránilsulfona; morfolinilo; tiomorfolinilo; sulfóxido de tiomorfolinilo; tiomorfolinil sulfona; 1,3-dioxolano; dioxanilo; tetanilo; tiranilo; y similares. Grupos heterocíclicos nídclícos ilustrativos Incluyen quinuclidinilo; tetrahydroisoquinolinilo; dihidroisoindolilo; dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-
5 dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihidrobenzofurilo; dihidrobenzotienilo; dihidrobenzotiopiranilo; dihidrobenzotiopiránilsulfona; dihidrobenzopiranilo; indolnilo; isocromanilo; isoindolinilo; piperonilo; tetrahydroquinolinilo; y similares.

Arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclo sustituido
10 pueden ser sustituidos con un segundo arilo sustituido, un segundo heteroarilo sustituido, o un segundo heterociclo sustituido para dar, por ejemplo, un 4-pirazol-1-il-fenilo o 4-píridin-2-il-fenilo.

Números designados de átomos de carbono (v.gr., C₁₋₃) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción
15 alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz de prefijo.

A menos que se especifique de otra cosa, se pretende que la
definición de cualquier sustituyente o variable en un lugar particular en una
molécula sea independiente de sus definiciones en otra parte en esa
20 molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer compuestos que son químicamente estables y que pueden ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en la técnica así

27 28

como los métodos expuestos aquí.

En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro estereogénico, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales se pretenden incluir en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener isómeros trans y cis. Además, en donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan origen a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden ser separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar como un solo estereoisómero o en forma racémica como una mezcla de algunos estereoisómeros posibles. Las formas no racémicas pueden obtenerse ya sea por síntesis o resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser resueltos en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tal como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los compuestos también pueden ser resueltos por enlace covalente a un auxiliar quiral, seguido por separación cromatográfica y/o separación cristalográfica, y remoción del auxiliar quiral.

Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos usando cromatografía quiral.

Esta invención se entenderá mejor por referencia a los detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que éstos son únicamente ilustrativos de la invención como se describe en forma más completa en las reivindicaciones que se dan más adelante. Además, a lo largo de esta solicitud, se citan varias publicaciones. La descripción de estas publicaciones por lo tanto se incorpora por referencia en esta solicitud para describir en forma más completa la técnica más avanzada a la cual pertenece esta invención.

Detalles experimentales

I. Esquemas de síntesis generales

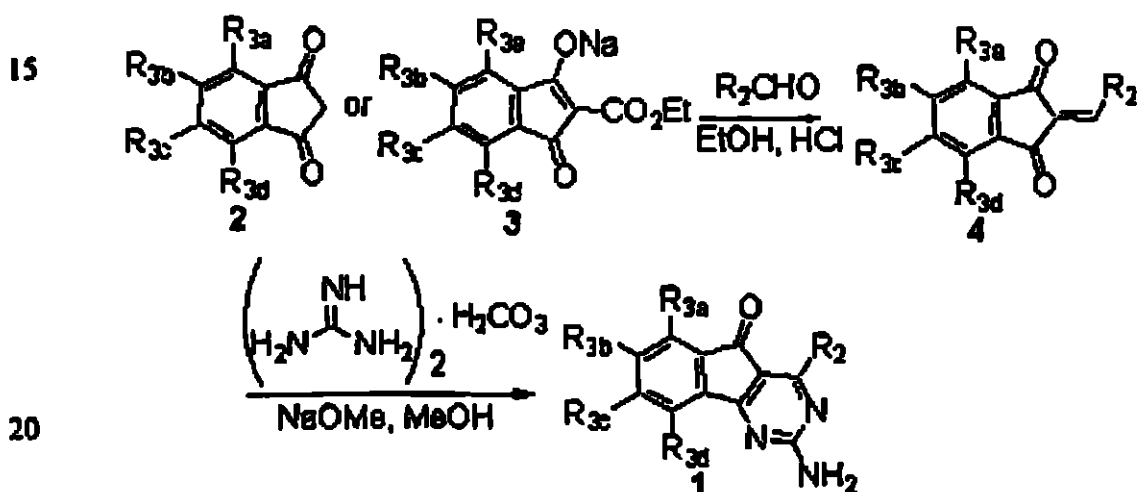
Compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de conformidad con los métodos de síntesis generales descritos más adelante e ilustrados en los siguientes esquemas generales. Los productos de algunos esquemas se pueden usar como intermediarios para producir más de uno de los presentes compuestos. La elección de intermediarios que se han de usar para producir compuestos subsecuentes de la presente invención es un asunto de discreción que está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Los procedimientos descritos en los esquemas 1 a 7, en donde R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , y R_{3d} son independientemente cualquier grupo R_3 , y R_1 , R_2 , R_3 , y

R₄ son como se describió anteriormente, se pueden usar para preparar los compuestos de la invención.

Las pirimidinas sustituidas 1 se pueden preparar como se muestra en el esquema 1. La indanona o indanodiona 2 o el éster de indeno 3 se puede condensar con un aldehído para dar los bencilidenos sustituidos 4 (Bullington, J.L; Cameron, J.C.; Davis, J.E.; Dodd, J.H.; Harris, C.A.; Henry, J.R.; Pellegrino-Gensey, J.L.; Rupert, K.C.; Sieklerka, J.J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2489; Petrow, V.; Saper, J.; Sturgeon, B. J. Chem. Soc. 1949, 2134). Esto después se condensa con carbonato de guanidina para formar la indenopirimidina 1.

ESQUEMA 1

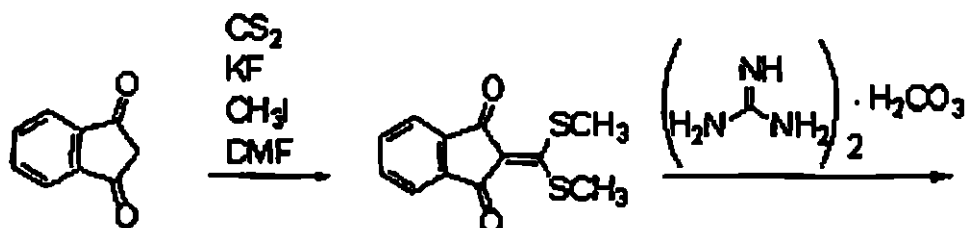


Alternativamente, los compuestos de pirimidina se pueden preparar como se muestra en el esquema 2. La sulfona 6 se puede preparar

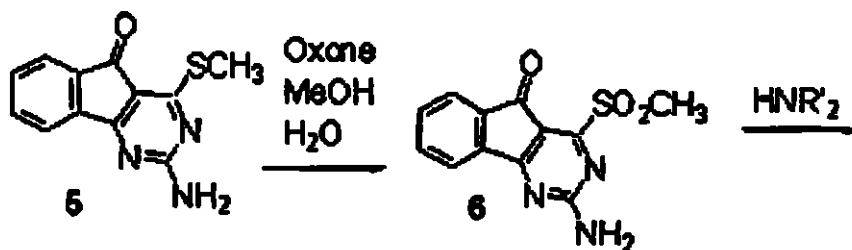
mediante oxidación del éter de tior 5 y las aminas deseadas 7 se pueden obtener mediante tratamiento de la sulfona con aminas aromáticas.

ESQUEMA 2

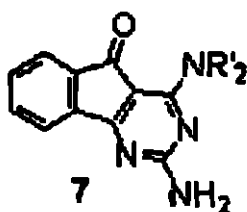
5



10



15

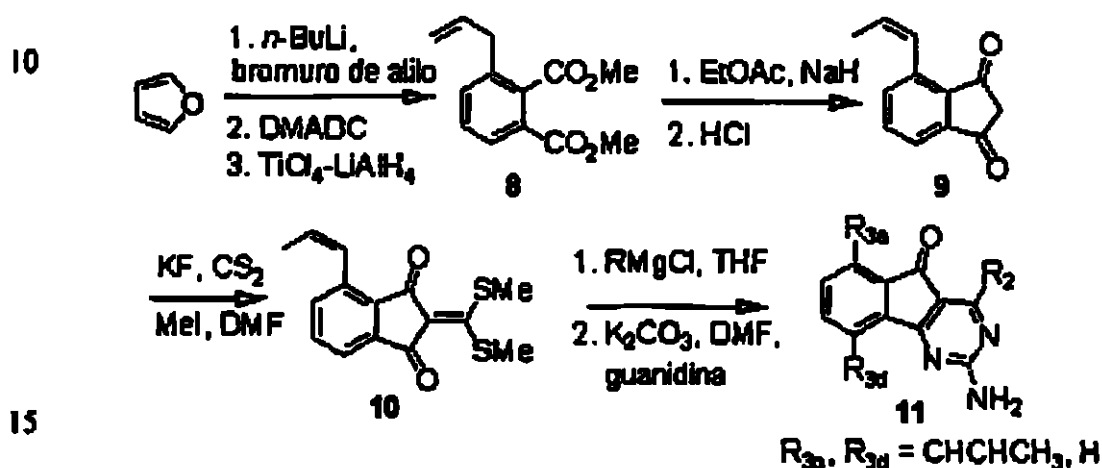


Las pirimidinas con sustituyentes en el anillo aromático fusionado también podrían ser sintetizadas mediante el siguiente procedimiento (esquema 3). La síntesis empieza con la alquilación de furano con bromuro de alilo para proveer 2-aliilfurano. La reacción de Diels-Alder de 2-aliilfurano con dicarboxilato de dimetilacetileno seguido por desoxigenación (Xing, Y.D.; Huang, N.Z. J. Org. Chem. 1982, 47, 140) dio el éster de fatalato 8. El éster de fatalato 8 después pasa por una condensación de Claisen con acetato de

31 73

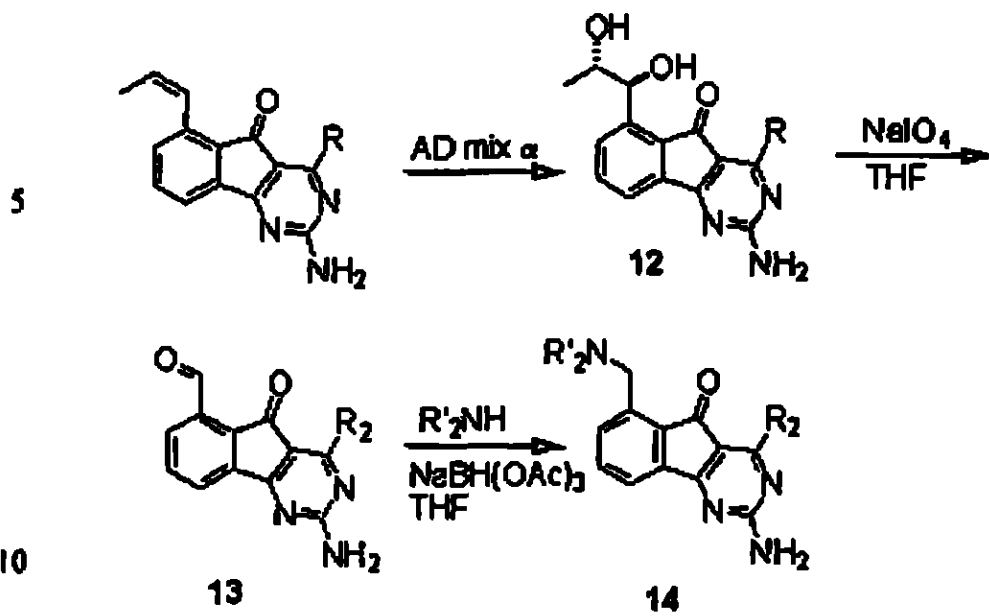
etilo para dar la estilindanodiona 9 después de tratamiento con ácido (Buckle, D.R.; Morgan, N.J.; Ross, J.W.; Smith, H.; Spicer, B.A. J. Med. Chem. 1973, 16, 1334). La indanodiona 9 es entonces convertida al ditioacetal de dimetilceteno 10 usando disulfuro de carbono en presencia de KF. La adición
5 de reactivos de Grignard al ditioacetal 10 y la reacción subsecuente con guanidina provee las pirimidinas 11 como una mezcla de isómeros.

ESQUEMA 3



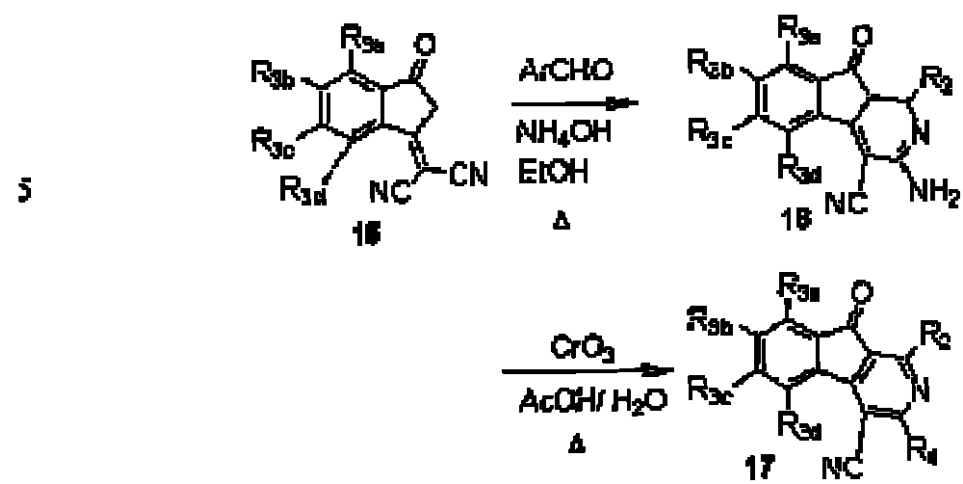
La dihidroxilación y la oxidación dan los aldehídos aromáticos 13 que pueden ser reductivamente aminados para proveer aminas 14. El otro isómero se puede tratar de una manera similar.

ESQUEMA 4



Se obtuvo 3-dicianovinilindan-1-ona (15) (esquema 5) se obtuvo usando el procedimiento publicado (Bello, K.A.; Cheng, L.; Griffiths, J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1987, 815). La reacción de 3-dicianovinilindan-1-ona con un aldehído en presencia de hidróxido de amonio produjo dihidropiridinas 16 (El-Taweel, F.M.A.; Sofan, M.A.; E.-Maati, T.M.A.; Elagamey, A.A. Boll. Chim. Farmac. 2001, 140, 308). Estos compuestos después se oxidaron a las piridinas correspondientes 17 usando trióxido de cromo en ácido acético bajo reflujo.

ESQUEMA 5

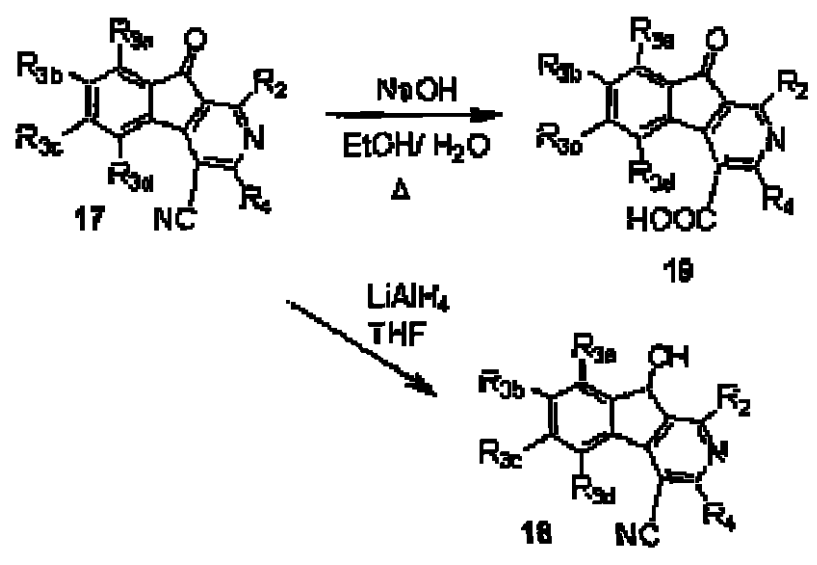


10 La cetona de piridinas 17 se puede reducir para proveer los alcoholes bencílicos 18. Alternativamente, los nitrilos se pueden hidroxilar con hidróxido de sodio para dar los ácidos carboxílicos 19 (esquema 6).

ESQUEMA 6

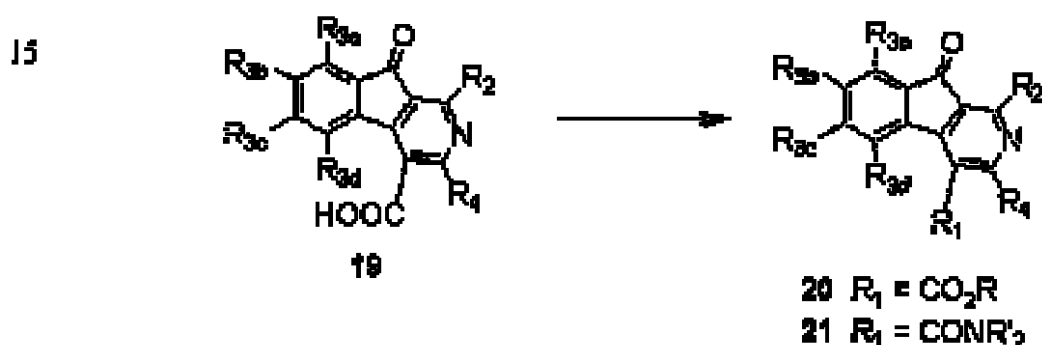
15

20



Los ácidos entonces pueden ser convertidos a ésteres carboxílicos 20 o amidas 21 usando una variedad de métodos. En general, los ésteres 20 se obtienen mediante tratamiento con carbonato de plata seguido por un cloruro de alquilo o mediante acoplamiento con cloruro de dietilfosforilo (DEPC) y el alcohol apropiado (Okawa, T.; Toda, M.; Eguchi, S.; Kakehi, A. *Synthesis* 1998, 1467). Las amidas 21 se obtienen acoplando el ácido carboxílico con la amina apropiada en presencia de DEPC o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI). También se pueden obtener ésteres 20 haciendo reaccionar primero los ácidos carboxílicos 19 con un dibromoalcano seguido por desplazamiento del bromuro terminal con una amina (esquema 7).

ESQUEMA 7



20

II. Síntesis de compuestos específicos

Compuestos específicos que son representativos de esta invención se pueden preparar mediante los siguientes ejemplos. No se ha

hecho un intento para optimizar los rendimientos obtenidos en estas reacciones. Con base en lo siguiente, sin embargo, un experto en la técnica sabría cómo incrementar rendimientos a través de variaciones de rutina en tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

5 Los productos de ciertas síntesis se pueden usar como intermediarios para producir más de uno de los presentes compuestos. En esos casos, la elección de los intermediarios que se han de usar para producir compuestos de la presente invención es un asunto de discreción que esté dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

10

EJEMPLO 1

Síntesis de bencilideno 4

(R₂ = 2-furilo, R_{3a} = F, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} = H)

15 Una mezcla de 3 (3.0 g, 11.69 mmole) y 2-furaldehído (1.17 g, 12.17 mmole) en 75 ml de etanol y 3 ml de cloruro de hidrógeno concentrado se dejó agitar a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol, éter dietílico, y se secó con aire para dar 1.27 g (45%) de producto.

20

no 36

EJEMPLO 2

Síntesis de Indenopirimidina 1

(R₁ = 2-furilo, R_{3a} = F, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d} = H)

5 Una mezcla de **4** (0.5 g, 2.06 mmoles), carbonato de guanidina (0.93 g, 5.16 mmoles), y 20.6 ml de metóxido de sodio 0.5 M en metanol se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua, etanol, éter dietílico, y después se secó. El material
10 crudo se purificó después sobre gel de sílice para dar 0.024 g (4%) de producto.

EM *m/z* 282.0 (M+H).

EJEMPLO 3

15 **Síntesis de 2-Amino-4-metanosulfonil-Indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona**

 A una suspensión de **5** (Augustin, M.; Groth, C.; Kristen, H.; Peseke, K.; Wiechmann, C. J. Prakt. Chem. 1979, 321, 205) (1.97 g, 8.10 mmoles) en MeOH (150 ml) se añadió una solución de oxona (14.94 g, 24.3
20 mmoles) en H₂O (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con H₂O frío (500 ml), se hizo básica con K₂CO₃ y se filtró. El producto se lavó con agua y éter para dar 0.88 g (40%) de sulfona **8**.

EM m/z 287.9 (M+Na).

EJEMPLO 4

Síntesis de Aminopirimidina 7

5

(R₂ = NHPH, R₃ = H)

Una mezcla de sulfona 6 (0.20 g, 0.73 mmoles) y enilina (0.20 g, 2.19 mmoles) en N-metilpirrolidinona (3.5 ml) se calentó a 100 °C durante 90 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 75 ml) y agua (2 x 75 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrarse y concentrarse bajo vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexano para dar 0.0883 g (42%) de producto 7.

10

EM m/z 288.0 (M+H).

15

EJEMPLO 5

Síntesis de éster de itato 8

Una solución en hexanos 1.37 M de n-BuLi (53.8 ml, 73.4 mmoles) se añadió a una solución en THF (100 ml) fría, -78°C, de furano (5.3 ml, 73.4 mmoles) y la reacción se calentó después a 0 °C. Después de 1.25 hr a 0°C, bromuro de alilo neta (7.9 ml, 91.8 mmoles) se añadió en una porción. Después de 1 hr a 0°C, NH₄Cl acuoso saturado se añadió y las capas se

20

30 46

separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar 4.6 g (58%) de 2-alilfurano que se usó sin purificación adicional.

5 El alilfurano crudo (4.6 g, 42.6 mmoles) y dicarboxilato de dimetilacetileno (5.2 ml, 42.6 mmoles) se calentaron a 90°C en un tubo sellado sin solvente. Después de 6 hr a 90°C el material se enfrió y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 25% de EtOAc en hexanos para dar 5.8 g (54%) de el oxabicyclo como un aceite amarillo.

10 EM m/z 251 (M+H).

Tetrahidrofurano (60 ml) se añadió gota a gota a TiCl_4 neto (16.5 ml, 150.8 mmoles) a 0°C . Una solución THF 1.0 M de LiAlH_4 (60.3 ml, 60.3 mmoles) se añadió gota a gota, cambiando el color de la suspensión de amarillo a suspensión verde oscuro o negro. Trietilamina (2.9 ml, 20.9 mmoles) se añadió y la mezcla se puso a reflujo a $75-80^\circ\text{C}$. Después de 45 min, la solución se enfrió a temperatura ambiente y una solución de THF (23 ml) del oxabicyclo (5.8 g, 23.2 mmoles) se añadió a la solución oscura. Después de 2.5 hr a temperatura ambiente, la solución se vació en una solución de K_2CO_3 acuosa al 20% (200 ml) y la suspensión resultante se filtró.

20 El precipitado se lavó varias veces con CH_2Cl_2 y las capas del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con 25

% de EtOAc en hexanos para dar 3.5 g (64%) del éster de ftalato 8 como un aceite amarillo.

EM m/z 235 (M+H).

5

EJEMPLO 6

Síntesis de Indanodiona 8

Una dispersión de 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (841 mg, 16.0 mmoles) se añadió a una solución en EtOAc (3.5 ml) de éster de ftalato 8 (2.5 g, 10.7 mmoles), y la suspensión resultante se puso a reflujo. Después de 1 hr, la solución se hizo viscosa por lo que 7.5 ml adicionales de EtOAc se añadieron. Después de 4 hr a reflujo, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar un sólido amarillo. Este sólido se añadió en porciones a una solución de HCl (25 ml de agua y 5 ml de HCl concentrado) a 80°C. La suspensión se calentó durante 30 min adicionales a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró para dar 1.2 g (60%) de la indanodiona 9 como un sólido amarillo.

EM m/z 187 (M+H).

20

EJEMPLO 7

Síntesis de ditiocetal de dimetilceteno 10

Fluoruro de potasio sólido (7.5 g, 129.1 mmoles) se añadió a una

40 4/1

solución de indanodiona 9 (1.2 g, 6.5 mmoles) a 0°C y CS₂ (0.47 ml, 7.8 mmoles) en DMF (10 ml). El baño frío se removió y después de 30 min se añadió yodometano neto (1.00 ml, 16.3 mmoles). Después de 5 hr a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con EtOAc y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para dar 1.4 g (76%) del ditioacetal de dimetilceteno 10 como un sólido amarillo.

EM m/z 291 (M+H).

10

EJEMPLO 8

Síntesis de pirimidina 11

(R₂=Ph, R_{3a}=CHCHCH₃, R_{3b}=H)

Una solución de PhMgCl 2.0 M en THF (13 ml, 25.7 mmoles) se añadió a una solución de ditioacetal de dimetilceteno 10 (5.7 g, 19.8 mmoles) a -78°C en 200 ml de THF. Después de 3 hr a -78°C, se añadió NH₄Cl acuoso saturado y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con 20% de EtOAc en hexanos para dar 4.9 g (77%) del éter de lloenol como un sólido amarillo.

20

EM m/z 321 (M+H).

Clorhidrato de guanidina sólido (1.5 g, 15.3 mmole) se añadió a una solución del éter de tioenol (4.9 g, 15.3 mmole) y K_2CO_3 (2.6 g, 19.1 mmole) en 30 ml de DMF y la solución se calentó a 80°C. Después de 6 hr a 80°C, la solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 40% de EtOAc en hexanos para dar 4.6 g (96%) de los regiosómeros de pirimidina 11 como sólidos amarillos.

EM m/z 314 (M+H).

10

EJEMPLO 9

Síntesis de aldehído 13

($R_2=Ph$)

$MeSO_2NH_2$ sólido (277 mg, 2.9 mmole) se añadió en una solución de $t-BuOK:H_2O$ (1:1) (30 ml) de AD-mix- α (4.0 g). La solución amarilla resultante se añadió a una solución de EtOAc (15 ml) de la pirimidina (910 mg, 2.9 mmole). Después de 3 días, se añadió sulfito de sodio sólido (4.4 g, 34.9 mmole). Después de agitarse durante 1.5 hr, la solución heterogénea se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con 100% de EtOAc para dar 710 mg (70%) del diol intermediario 12.

9244

EM m/z 348 (M+H).

HIO₄·2H₂O sólido (933 mg, 4.1 mmoles) se añadió a una solución del diol 12 (710 mg, 2.1 mmoles) a 0 °C en THF. Después de 1.5 hr a 0°C, la solución se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 803 mg (98%) del aldehído 13 as un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

EM m/z 302 (M+H).

10

EJEMPLO 10

Síntesis de amina 14 mediante aminación reductiva



NaBH(OAc)₃ sólido (53 mg, 0.25 mmoles) se añadió a una solución de aldehído 13 (50 mg, 0.17 mmoles), morfolina (0.034 ml, 0.34 mmoles), y AcOH (0.014 ml, 0.25 mmoles) en 1 ml de THF. Después de 3 días, la solución se filtró y se concentró. El material resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar 38 mg (60%) de la amina 14 como un sólido amarillo.

EM m/z 373 (M+H).

El producto se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se

trató con HCl 1.0 M en éter para obtener sal de clorhidrato.

EJEMPLO 11

Glicilización para formar dihidropiridina 16

5

(R₂ = 2-furilo, R₃ = H)

A una solución de 3-dicianovinilindan-1-ona (4.06 g, 20.9 mmoles) en 200 ml de etanol se añadió 2-furaldehído (3.01 g, 31.4 mmoles) y 25 ml de NH₄OH concentrado. La solución se calentó a reflujo durante 2 hr y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo vacío para remover etanol. El residuo se filtró y se lavó con agua. El sólido morado obtenido se secó para dar 5.92 g (89%).

EM m/z 290 ($M^+ + 1$).

15

EJEMPLO 12

Oxidación de dihidropiridina 16 a piridina 17

(R₂ = 2-furilo, R₃ = H, R₄ = NH₂, R₅ = CN, X = O)

A una solución en reflujo de dihidropiridina 16 (5.92 g, 20.4 mmoles) en ácido acético (100 ml) se añadió una solución de óxido de cromo (VI) (2.05 g, 20.4 mmoles) en 12 ml de agua. Después de 10 minutos a reflujo, la reacción se diluyó con agua hasta que un precipitado empezó a formarse. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó con

agua para dar 4.84 g (79%) de un sólido café.

EM m/z 288 ($M^+ + 1$).

EJEMPLO 13

5

Reducción de cetona 17 a alcohol 18

($R_2 = 2$ -furilo, $R_3 = H$, $R_4 = NH_2$, $R_5 = CN$, $X = H, OH$)

10 A una solución de cetona 17 a 0°C (0.115 g, 0.40 mmoles) en 12 ml de THF se añadió una solución de $LiAlH_4$ 1.0 M en THF (0.40 ml, 0.40 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hr. La reacción se extinguió mediante la adición de acetato de etilo (1.5 ml), agua (1.5 ml), NaOH acuoso al 10% (1.5 ml), y NH_4Cl acuoso saturado (3.0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La solución restante se concentró para dar 0.083 g (72%) de un sólido
15 amarillo.

EM m/z 290 ($M^+ + 1$).

EJEMPLO 14

Hidrólisis de nitrilo 17 a ácido carboxílico 19

20

($R_2 = 2$ -furilo, $R_3 = H$, $R_4 = NH_2$, $R_5 = COOH$, $X = O$)

A una mezcla de nitrilo 17 (0.695 g, 2.42 mmoles) y etanol (30 ml) se añadió 5 ml de hidróxido de sodio acuoso al 35%. La mezcla resultante

45

se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se vació en agua y se acidificó con HCl 1N. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con agua para dar 0.623 g (84%) de un sólido café.

5 EM m/z 329 ($M^+ + 23$).

EJEMPLO 15

Síntesis de éster carboxílico 20 con carbonato de plata

($R_1 = 2$ -furilo, $R_2 = H$, $R_3 = NH_2$, $R_4 = CO_2CH_2CH_2NMe_2$, $X = O$)

10

Una suspensión de ácido carboxílico 18 (5.0 g, 16.3 mmoles), carbonato de plata (6.8 g, 21.2 mmoles), y yoduro de tetrabutilamonio (1.5 g, 4.1 mmoles) en 80 ml de DMF se calentó a 90°C. Después de 1 hr, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (2.4 g, 16.3 mmoles) y la mezcla se calentó a 100°C. Después de 7 hr, la reacción se filtró mientras estaba caliente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar 0.160 g (3%) de un sólido amarillo.

EM m/z 378 ($M^+ + 1$).

20

El producto se disolvió en un mínimo de diclorometano y se trató con HCl 1.0 M en éter para obtener la sal de clorhidrato.

EJEMPLO 16**Síntesis de éster carboxílico 20 con DEPC****(R₂ = 2-furilo, R₃ = H, R₄ = NH₂, R₅ = CO₂CH₂CH(-CH₂CH₂CH₂(Me)N-),****X = O)**

5

A una mezcla de ácido carboxílico 19 (0.40 g, 1.3 mmoles) y (S)-1-metil-2-pirrolidínometanol (0.50 ml, 3.9 mmoles) en DMF (30 ml) se añadió 0.20 ml (1.3 mmoles) de cianuro de dietilfosforilo y trietilamina (0.20 ml, 1.3 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante una hora y después se calentó hasta aproximadamente 70°C durante la noche. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. Después de secarse con sulfato de sodio, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 10-100% de acetato de etilo en hexano y después CCD preparativa eluyendo con 2% de MeOH en diclorometano para dar 1.9 mg (0.4%) de un sólido amarillo.

15

EM m/z 404 (M⁺+1).

EJEMPLO 17**Síntesis de amida carboxilica 21 con DEPC****(R₁ = 2-furilo, R₂ = H, R₃ = NH₂, R₄ = CO₂CH₂CH(-CH₂CH₂CH₂(Me)N-).****X = O)**

5

A una mezcla de ácido carboxílico 19 (0.25 g, 0.82 mmoles) y N,N,N'-trimetiletlenodiamina (0.14 ml, 1.08 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 0.12 ml (0.82 mmoles) de cianuro de dietilfosforilo y trietilamina (0.11 ml, 0.82 mmoles). La reacción se agitó a 0°C durante una hora y después se calentó hasta aproximadamente 60°C durante la noche. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, y salmuera. Después de secarse con sulfato de magnesio, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano y después CCD preparativa eluyendo con 1% de MeOH en diclorometano para dar 3.3 mg (10%) de un sólido amarillo.

EM m/z 391 (M⁺+1).

El producto se disolvió en un mínimo de éter dietílico y se trató con HCl 1.0 M en éter para obtener la sal de clorhidrato.

20

EJEMPLO 18**Síntesis de amida carboxilica 21 con EDCI****(R₂ = 2-furilo, R₃ = H, R₄ = NH₂, R₅ = CON(-CH₂CH₂NMeCH₂CH₂-), X = O)**

Una mezcla de ácido carboxílico 19 (0.300 g, 0.979 mmoles), N-metilpiperazina (0.295 g, 2.94 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.563 g, 2.94 mmoles) hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.397 g, 2.94 mmoles), trietilamina (0.298 g, 2.94 mmoles) en DMF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó después con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio. La solución se concentró y después se purificó por cromatografía en columna para dar 0.092 g (2%) de sólido.

EM m/z 389 (M⁺+1).

El producto se trató con HCl 1.0 M en éter para obtener la sal de clorhidrato.

EJEMPLO 19

Síntesis de éster carboxílico 20 vía mediante un dibromoalcano

(R₂ = Ph, R₃ = H, R₄ = NH₂, R₅ = CO₂CH₂CH₂CH₂NMe₂, X = O)

A una solución de ácido carboxílico 19 (0.100 g, 0.32 mmoles) en

DMF (1.5 ml) se añadió 60% de dispersión de NaH en aceite mineral (0.013 g, 0.32 mmoles). Después de 10 minutos a temperatura ambiente, 1,3-dibromopropano (0.035 ml, 0.35 mmoles) se añadió y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 17 hr. Después de que se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 40% de acetato de etilo en hexanos para dar 0.014 g (9%) de un sólido amarillo.

EM m/z 437 ($M^+ + 1$).

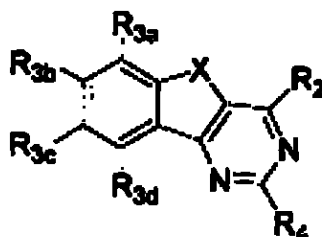
A una solución del sólido amarillo (0.014 mg, 0.03 mmoles) en un tubo sellado se añadió una solución acuosa al 40% de dimetilamina (0.5 ml, 3.0 mmoles). El tubo se calentó a 75°C durante 2 hr antes de concentrarse. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano para dar 0.009 g (70%) de un sólido amarillo.

EM m/z 402 ($M^+ + 1$).

El producto se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se trató con HCl 1 N en éter para obtener la sal de clorhidrato.

Siguiendo los procedimientos sintéticos generales delineados anteriormente y en los ejemplos 1-19, se prepararon los compuestos del cuadro 1 siguiente.

CUADRO 1



5

10

15

20

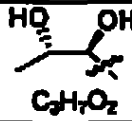
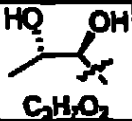
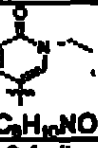
No.	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{3c}	R _{3d}	R ₄	X	EM (M+1)
1	4-MeOPh	H	H	H	H	NH ₂	CH ₂	280
2	4-MeOPh	H	H	H	H	NH ₂	CO	304
3	2-furilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	264
4	2-furilo	H	H	H	H	NH ₂	CH ₂	260
5	3-piridilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	297 (+Na)
6	4-piridilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	275
7	 C ₆ H ₄ NS	H	H	H	H	NH ₂	CO	281
8	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	306
9	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	319
10	Ph	H	H	H	H	NH ₂	CO	274
11	3-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	304
12	2-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	304
13	3-HOC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	290
14	2-nitrofenilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	302
15	3-nitrofenilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	302
16	2-furilo	H	Br	H	H	NH ₂	CO	342
17	2-furilo	OH	H	H	H	NH ₂	CO	280
18	SCH ₃	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CO	269
19	3-FC ₆ H ₄	H	H	H	H	NCHNM 6p	CO	347
20	2-furilo	NH ₂	H	H	H	NH ₂	CO	279
21	2-furilo	H	H	H	NH ₂	NH ₂	CO	279
22	2-furilo	H	CF ₃	H	H	NH ₂	CO	332
23	2-furilo	H	H	CF ₃	H	NH ₂	CO	332
24	Ph	H	H	H	H	NHMe	CO	288
25	2-furilo	H	Cl	Cl	H	NH ₂	CO	332
26	2-furilo	Cl	H	H	Cl	NH ₂	CO	332

5

10

15

20

27	Ph	H	H	H	H	$N(CH_3)_2$ NEt_2	CO	373
28	3,4-F ₂ C ₆ H ₃	H	H	H	H	NH ₂	CO	310
29	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	H	H	H	H	NH ₂	CO	310
30	 C ₇ H ₇ NO	H	H	H	H	NH ₂	CO	305
31	3,4,5-F ₃ C ₆ H ₂	H	H	H	H	NH ₂	CO	340 (M+Na)
32	Ph	 C ₄ H ₈ O ₂	H	H	H	NH ₂	CO	348
33	Ph	H	H	H	 C ₄ H ₈ O ₂	NH ₂	CO	348
34	 C ₇ H ₇ NO	H	H	H	H	NH ₂	CO	333
35	2-furilo	H	H	Br	H	NH ₂	CO	342/344
36	2-furilo	H	H	H	F	NH ₂	CO	282
37	2-furilo	MeO	H	H	H	NH ₂	CO	294
38	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	292
39	3-FC ₆ H ₄	H	H	H	H	NH ₂	CO	292
40	SO ₂ Me	H	H	H	H	NH ₂	CO	298
41	Sme	H	H	H	H	NH ₂	CO	286
42	Ome	H	H	H	H	NH ₂	CO	477 (2M+Na)
43	NHPh	H	H	H	H	NH ₂	CO	289
44	3-furilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	284
45	5-metil-2-furilo	H	H	H	H	NH ₂	CO	278
46	2-furilo	OCH ₂ CH ₂ NHCO ₂ Bu	H	H	H	NH ₂	CO	437
47	Ph	H	H	H	H	Me	CO	297
48	Ph	H	H	H	H	OMe	CO	291
49	Ph	CH ₂ NMeCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	H	H	NH ₂	CO	388

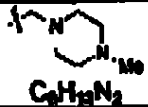
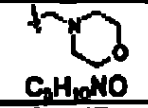
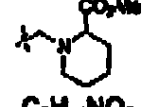
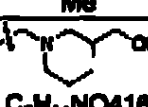
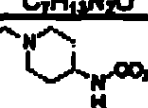
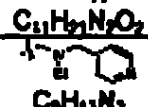
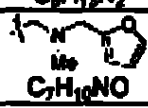
57
52

5

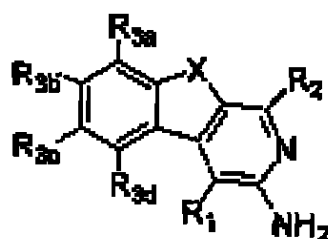
10

15

20

50	Ph	 $C_9H_{13}N_2$	H	H	H	NH ₂	CO	385
51	Ph	 $C_9H_{10}NO$	H	H	H	NH ₂	CO	373
52	Ph	CH_3NEt_2	H	H	H	NH ₂	CO	358
53	Ph	 $C_9H_{13}N$	H	H	H	NH ₂	CO	371
54	Ph	 $C_9H_{14}NO_2$	H	H	H	NH ₂	CO	429
55	Ph	 $C_9H_{14}NO_2$	H	H	H	NH ₂	CO	443
56	Ph	$CH_2NMeCH_2CO_2Me$	H	H	H	NH ₂	CO	389
57	Ph	 $C_7H_{13}NO_416$	H	H	H	NH ₂	CO	401
58	Ph		H	H	H	NH ₂	CO	416
59	Ph	 $C_7H_{13}N_2O$	H	H	H	NH ₂	CO	414
60	Ph	 $C_{11}H_{21}N_2O_2$	H	H	H	NH ₂	CO	486
61	Ph	 $C_9H_{13}N_2$	H	H	H	NH ₂	CO	422
62	Ph	 $C_7H_{10}NO$	H	H	H	NH ₂	CO	397

CUADRO 2



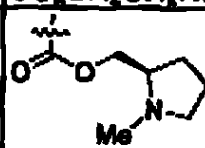
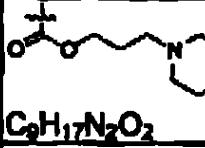
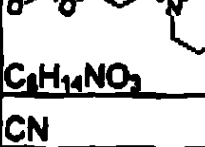
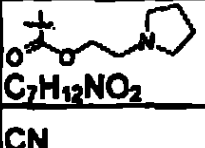
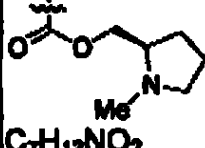
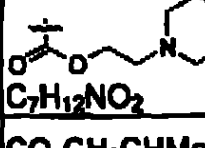
No	X	R ₂	R _{3a}	R _{3b}	R _{3c}	R _{3d}	R ₁	EM (M+1)
63	CO	2-furilo	H	H	H	H	CN	288
64	CO	Ph	H	H	H	H	CN	298
65	CO	Ph	H	H	H	H	COOH	315 (M-1)
66	CO	3-furilo	H	H	H	H	CN	288
67	CO	3-FC ₆ H ₄	H	H	H	H	CN	316
68	CO	3-piridilo	H	H	H	H	CN	289
69	CO	2-furilo	H	H	H	H	COOH	305 (M-1)
70	CO	2-furilo	H	H	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	378
71	CO	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	H	CN	316
72	CO	2-tiofenilo	H	H	H	H	CN	304
73	CO	3-tiofenilo	H	H	H	H	CN	304
74	CO	3-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	H	CN	328
76	CO	2-imidazolio	H	H	H	H	CN	288
76	CO	2-furilo	H	H	H	H	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	377
77	CO	2-furilo	H	H	H	H	CONMeCH ₂ CH ₂ NMe ₂	391
78	CO	2-furilo	H	H	H	H	CONHCHMeCH ₂ NMe ₂	391
79	CO	2-furilo	F	F	F	F	CN	358 (M-1)
80	CO	2-furilo	H	H	H	H	 C ₆ H ₄ NO ₂ C ₆ H ₁₁ N ₂ O	389

5

10

15

20

81	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	388
								
82	CO	2-furilo	H	H	H	H	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$	404
								
83	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$	457
								
84	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2$	444
85	CO	Et	H	H	H	H	CN	250
86	CO	i-Bu	H	H	H	H	CN	278
87	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	402
								
88	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$	414
89	CHOH	2-furilo	H	H	H	H	CN	290
								
90	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$	414
								
91	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$	430
92	CO	Ph	H	H	H	H	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CHMeCH}_2\text{NMe}_2$	416
93	CO	3-tiofenilo	H	H	H	H	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	394
94	CO	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2$	H	H	H	H	CN	276
95	CO	c-Hex	H	H	H	H	CN	302 (M-1)
96	CO	2-furilo	H	H	H	H	(S)- $\text{CO}_2\text{CHMeCH}_2\text{NMe}_2$	392

II. Pruebas y actividad biológicas

Prueba de unión a ligando para receptor de adenosina A2a

La prueba de unión a ligando de receptor de adenosina A2a se realizó usando membrana plasmática de células HEK293 que contenían receptor de adenosina A2a humana (PerkinElmer, RB-HA2a) y radioligando $[^3\text{H}]\text{CGS21680}$ (PerkinElmer, NET1021). La prueba se preparó en una placa de polipropileno de 96 pozos en un volumen total de 200 μl añadiendo secuencialmente 20 μl de membrana diluida 1:20, 130 μl de regulador de pH de prueba (50 mM de Tris-HCl, pH 7.4, 10 mM de MgCl_2 , 1 mM de EDTA) que contenía $[^3\text{H}]\text{CGS21680}$, 50 μl de compuesto diluido (4X) o control de vehículo en regulador de pH de prueba. La unión no específica se determinó por 80 mM de NECA. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas antes de filtrarse a través de una placa de filtro GF/C de 96 pozos pre-remojada en 50 mM de Tris-HCl, pH7.4, que contenía 0.3% de polietilénimina. Las placas después se lavaron 5 veces con 50 mM de Tris-HCl frío, pH 7.4, se secaron y se sellaron en la parte inferior. Se añadió fluido de microescintilación, 30 μl a cada pozo y la parte superior se selló. Las placas se contaron en Packard Topcount para $[^3\text{H}]$. Los datos se analizaron en los programas Microsoft Excel y GraphPad Prism (Varani, K.; Gessi, S.; Dalpiaz, A.; Borea, P.A. British Journal of Pharmacology, 1996, 117, 1693).

Prueba funcional de receptor de adenosina A2a

Células CHO-K1 que sobreexpresaban receptores de adenosina

SB
Go

A2a humana y que contenía gen reportero de beta-galactosidasa inducible por AMPc se sembraron en 40-50K/pozo en placas de cultivo de tejido de 96 pozos y se cultivaron dos días. El día de la prueba, las células se lavaron una vez con 200 μ l de medio de prueba (mezcla de nutrientes F-12/0.1% de BSA).

5 Para prueba de agonista, el agonista de receptor de adenosina A2a NECA se añadió subsecuentemente y la células se incubaron a 37°C, 5% de CO₂ durante 5 hr antes de detener la reacción. En el caso de prueba antagonista, las células se incubaron con antagonistas durante 5 minutos a temperatura ambiente, seguido por adición de 50 nM de NECA. Las células se incubaron

10 después a 37°C, 5% de CO₂ durante 5 hr antes de detener los experimentos lavando las células dos veces con PBS. 50 μ l 1X de regulador de pH de lisis (Promega, 5X de solución de abastecimiento, necesita diluirse 1X antes de usarse) se añadió a cada pozo y las placas se congelaron a -20°C. Para prueba colorimétrica de enzima β -galactosidasa, las placas se descongelaron

15 a temperatura ambiente y 50 μ l 2X de regulador de pH de prueba (Promega) se añadieron a cada pozo. Se dejó desarrollar color a 37°C durante 1 hr o hasta que apareció una señal razonable. La reacción después se detuvo con 150 μ l de carbonato de sodio 1M. Las placas se contaron a 405 nm en una máquina Vmax (Molecular Devices). Los datos se analizaron en programas

20 Microsoft Excel y GraphPad Prism. (Chen, W.B.; Shields, T.S.; Cone, R. D. Analytical Biochemistry, 1995, 226, 349; Stiles, G. Journal of Biological Chemistry, 1982, 267, 6451).

Estudio de catalepsia inducida por haloperidol en ratonesC57b1/6

Ratones C57b1/6 machos maduros (9-12 semanas de edad de ACE) fueron alojados dos por jaula en un cuarto para roedores. La temperatura ambiente se mantuvo a 17.7-26.1 grados y la humedad a 30-70% y luz de habitación a un ciclo de 12 hr de luz/12 hr de oscuridad. El día del estudio, los ratones fueron transferidos al cuarto de estudio. Se inyectó a los ratones haloperidol (Sigma H1512, 1.0 mg/ml hecho en ácido tartárico al 0.3%, después diluido a 0.2 mg/ml con solución salina) por vía subcutánea o vehículo a 1.5 mg/kg, 7.5ml/kg. Los ratones fueron colocados en sus jaulas hogar con acceso a agua y alimento. 30 minutos más tarde, se dosificó a los ratones por vía oral con vehículo (0.3% de Tween 80 en solución salina) o los compuestos a 10 mg/kg, 10 ml/kg (compuestos, 1 mg/ml, hecho en 0.3% de Tween 80 en solución salina, se sometió a sonicación para obtener una suspensión uniforme). Los ratones después fueron colocados en sus jaulas hogar con acceso a agua y alimento. 1 hora después de dosis oral, se realizó la prueba de catalepsia. Se usó una rejilla de alambre de metal vertical (cuadros de 1.0 cm) para la prueba. Los ratones fueron colocados en la rejilla y se les dieron algunos segundos para establecerse y su tiempo de inmovilidad se registró hasta que los ratones movieron sus patas traseras. Los ratones fueron removidos suavemente de la rejilla y se volvieron a colocar en la rejilla y se contó nuevamente su tiempo de inmovilidad. La medición se repitió tres veces. El promedio de tres mediciones se usó para análisis de

46
58

datos.

El compuesto 70 mostró 87% de inhibición y el compuesto 3 mostró 90% de inhibición de catalepsia inducida por haloperidol cuando se dosificó oralmente a 10 mg/kg.

5

CUADRO 5

10

15

20

KI (nM)			
No.	Unión de A2a	Función de antagonista de A2a	Función de antagonista de A1
1	44.64	233.7	52.98
2	2.032	6.868	5.32
3	0.26	0.0086	0.288
4	0.885	2.63	15.57
5	5.355	9.64	27.1
6	3.9	4.56	16.44
7	0.26	0.49	6.89
8	58.41	5.5	11.59
9	20.82	4.85	7.69
10	6.1	0.109	1.2
11	8.85	1.83	2.47
12	33.49	32.52	172.3
13	5.16	35.59	10.35
14	2.19	0.59	3.19
15	3.23	0.258	3.48
16	1.75	0.169	5.22
17	6.3	67.14	111.29
18	317.95	>3000	188.99
19	110.73	20.88	21.64

51
59

5

10

15

20

20	0.05	0.126	0.91
21	0.378	0.053	3.51
22	14.16	0.055	2.75
23	13.58	0.55	1.47
24	30.32	>3000	5.99
25	172.85	5.69	17.44
26	34.57	0.88	3.13
27	146.84	68.28	>1000
28	48.9	3.53	5.86
29	20.95	1.42	4.27
30	31.55	10.15	4.05
31	140.68	15.22	17.5
32	3.55	0.634	9.89
33	0.175	0.34	0.021
34	560.13		
35	3.49	0.265	7.09
36	4.37	0.052	2.52
37	2.86	0.143	3.07
38	2.34	0.958	9.44
39	4.92	0.926	2.31
40	2720.46		
41	88.01	575.43	>3000
42	118.2	782.18	>10000
43	39.9	3.88	2.34
44	3.93	0.208	7.4
45	4.013	0.005	0.016
46	60.56	490.14	32.54
47	1076.76		
48	470.84	>1000	>1000
49	51.12	40.13	119.03
50	80.15	11.31	94.24
51	38.81	3.26	32.92

62
60

5

10

15

20

52	94.41	18.33	107.17
53	64.15	14.25	40.82
54	40.79	3.19	19.56
55	32.82	5.84	19.86
56	25.72	6.81	25.76
57	34.02	15.93	39.29
58	30.65	11.65	60.99
59	40.79	7.94	34.11
60	34.29		
61	29.83		
62	58.39		
63	0.59	0.0002	0.18
64	13.09	0.138	4.61
65	574.71	244.96	163.36
66	4.21	0.069	15.59
67	13.4	0.616	4.37
68	7.59	0.73	34.84
69	2261	90.16	>1000
70	9.89	0.44	20.13
71	17.24	3.39	2.42
72	12.64	2.54	6.24
73	4.925	0.06	9.7
74	14.67	5.7	7.28
75	23.72	1.51	78.33
76	33.03	22.13	>500
77	6.254	0.68	>500
78	17.65	1.58	>500
79	8.03	12.48	>1000
80	69.08	15.86	55.99
81	228.7	29.03	33.63
82	20.24	1.36	29.58
83	200.06	74.87	117.05

61.

84	173.98	24.71	27.42
85	507.72		
86	244.07	>1000	39.28
87	98.93	39.45	>300
88	129.6	48.87	>300
89	5.85	1.12	11.18
90	202.17	57.7	>300
91	208.32	22.07	14.67
92	38.82	13.9	32.88
93	64.05	23.57	104.31
94	49.55	>1000	35.99
95	338.13	>1000	110.22
96	48.55	10.08	52.45

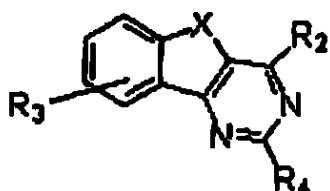
5

10

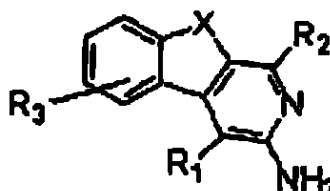
NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I o II



Fórmula I



Fórmula II

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde (a) R₁ se selecciona del grupo que consiste de (i) -COR₅, en donde R₅ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes en el grupo alquilo, arilo y arilalquilo se seleccionan de alcoxi de
- 15 C₁₋₄, fenilacetiloxi, hidroxil, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi, amino, clano, carboalcoxi, o NR₇R₈ en donde R₇ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C₃₋₇, bencilo, arilo o heteroarilo o NR₇R₈ tomados juntos forman un heterociclo o heteroarilo; (ii) COOR₆, en donde R₆ es como se definió antes; (iv) ciano; (iii) -CONR₉R₁₀ en donde R₉ y R₁₀ se seleccionan independientemente de H, alquilo de C₁₋₈ de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C₃₋₇, trifluorometilo, hidroxil, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde los grupos
- 20

alquilo, cicloalquilo, alcoxi, acilo, alquilcarbonilo, carboxil, arilalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden ser sustituidos con carboxilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxil, tiol, amino, alcoxil o arilalquilo, o R_9 y R_{10} tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterociclo o heteroarilo; (v) alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido; en donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de alcoxi de C_{1-8} , fenilacetiloxi, hidroxil, halógeno, p-tosiloxi, mesiloxi, amino, ciano, carboalcoxi, carboxil, arilo, heterociclilo, heteroarilo, sulfonilo, tiol, alquiltio, o NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 son como se definió antes; (b) R_2 se selecciona del grupo que consiste de alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo de C_{2-7} opcionalmente sustituido, alcoxi de C_{1-8} , ariloxil, alquilsulfonilo de C_{1-8} , arilsulfonilo, ariltio, alquiltio de C_{1-8} , o $-NR_{24}R_{25}$, en donde R_{24} y R_{25} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{2-7} , carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo o R_{24} y R_{25} tomados junto con el nitrógeno forman un grupo heteroarilo o heterociclilo, (c) R_3 es de uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de: hidrógeno, halógeno, alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{2-7} , alcoxi de C_{1-8} , ciano, carboalcoxi de C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo de C_{1-8} , halógeno, nitro, hidroxil, trifluorometoxil, carboxilato de C_{1-8} , arilo,

46
64

heteroarilo y heterociclilo, $-NR_{11}R_{12}$, en donde R_{11} y R_{12} se seleccionan independientemente de H, alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada, arilalquilo, cicloalquilo de C_{3-7} , carboxialquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, o R_{10} y R_{11} tomados junto con el nitrógeno forman un grupo heteroarilo o

5 heterociclilo, $-NR_{13}COR_{14}$, en donde R_{13} se selecciona de hidrógeno o alquilo y R_{14} se selecciona de hidrógeno, alquilo, substituted alquilo, alcoxi de C_{1-8} , carboxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $R_{15}R_{16}N(CH_2)_p$, o $R_{15}R_{16}NCO(CH_2)_p$, en donde R_{15} y R_{16} se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo y alcoxi, y p es un entero de 1-6, en donde el grupo alquilo

10 pueden ser sustituidos con carboxilo, alquilo, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ácido hidroxámico, sulfonamida, sulfonilo, hidroxil, tiol, alcoxi o arilalquilo, o R_{13} y R_{14} tomados junto con el carbonilo forman un grupo heterociclilo que contiene carbonilo; (d) R_4 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de

15 C_{1-8} de cadena recta o ramificada, bencilo, en donde los grupos alquilo y bencilo son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de cicloalquilo de C_{3-7} , alcoxi de C_{1-8} , ciano, carboalcoxi de C_{1-4} , trifluorometilo, alquilsulfonilo de C_{1-8} , halógeno, nitro, hidroxil, trifluorometoxil, carboxilato de C_{1-8} , amino, $NR_{17}R_{18}$, arilo y heteroarilo, $-OR_{17}$, y $-NR_{17}R_{18}$, en donde R_{17} y

20 R_{18} se seleccionan independientemente de hidrógeno, y alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido o arilo; y (e) X se selecciona de $C=S$, $C=O$, CH_2 , $CHOH$, $CHOR_{19}$, o $CHNR_{20}R_{21}$ en donde R_{19} , R_{20} , y R_{21} se seleccionan de alquilo de C_{1-8} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido, en

donde los sustituyentes en el grupo alquilo se seleccionan de alcoxi de C_{1-4} , hidroxí, halógeno, amino, ciano, o $NR_{22}R_{23}$ en donde R_{22} y R_{23} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} de cadena recta o ramificada, cicloalquilo de C_{3-7} , bencilo, arilo, heteroarilo, o $NR_{22}R_{23}$ tomados juntos forman a heterociclo or heteroarilo; con la condición de que en un compuesto de la fórmula II cuando R_1 es un ciano, entonces R_2 no es fenilo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, fórmula I, caracterizado además porque R_4 es amino.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, fórmula I, caracterizado además porque R_2 es arilo o heteroarilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, fórmula II, caracterizado además porque R_2 es arilo o heteroarilo.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R_2 es furilo o furilo sustituido.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R_1 es $COOR_5$, en donde R_5 se selecciona de alquilo de C_{1-4} de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituido.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 2-amino-4-furan-2-il-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 2-amino-4-fenil-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 2-amino-4-tiofen-2-il-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 2-amino-4-(5-metil-furan-2-il)-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 2,6-diamino-4-furan-2-il-indeno[1,2-d]pirimidin-5-ona.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carbonitrilo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es éster 2-dimetilamino-etílico de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es éster 2-dimetilamino-etílico de ácido 3-amino-1-fenil-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es (2-dimetilamino-1-metil-etil)-amida de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es (2-dimetilamino-etil)-metil-amida de ácido 3-

amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es éster 1-metil-pirrolidin-2-ilmetílico de ácido 3-amino-1-furan-2-il-9-oxo-9H-indeno[2,1-c]piridin-4-carboxílico.

5 18.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

19.- Un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A2a en células apropiadas en el sujeto, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

20.- Un método para prevenir un trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A2a en células apropiadas en el sujeto, que comprende administrar al sujeto una dosis profilácticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 ya sea antes o después de un evento anticipado para causar un trastorno aliviado al antagonizar receptores de adenosina A2a en células apropiadas en el sujeto.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 18.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica

de la reivindicación 18.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el trastorno es un trastorno neurodegenerativo o un trastorno de movimiento.

5 24.- El método de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el trastorno se selecciona del grupo que consiste de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia de sistema múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer, y demencia senil.

10 25.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el trastorno es un trastorno neurodegenerativo o un trastorno de movimiento.

15 26.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el trastorno se selecciona del grupo que consiste de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia de sistema múltiple, degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer, y demencia senil.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information Application No

PCT/US 03/31471

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 2001139556	A	22-05-2001	NONE		
WO 9308167	A	29-04-1993	WO	9308167 A1	29-04-1993
WO 02085894	A	31-10-2002	CA	2445188 A1	31-10-2002
			EP	1385843 A1	04-02-2004
			WO	02085894 A1	31-10-2002
			US	2003212089 A1	13-11-2003
WO 03088963	A	30-10-2003	US	2003212089 A1	13-11-2003
			WO	03088963 A1	30-10-2003
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			BR	0108611 A	06-05-2003
			CA	2398274 A1	30-08-2001
			CN	1438890 T	27-08-2003
			CZ	20023199 A3	14-05-2003
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			EP	1261327 A2	04-12-2002
			HU	0300029 A2	28-05-2003
			JP	2003523380 T	05-08-2003
			KO	20024006 A	22-08-2002
			US	2001027196 A1	04-10-2001

21
69

PCT REQUEST

1/4

ORT1662PCT2

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.10.2003 11:18:03 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ORT1662PCT2
I	Title of invention	ARYLINDENOPYRIDINES AND ARYLINDENOPYRIMIDINES AND RELATED THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC METHODS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	US Route 202 Raritan, NJ 08869-0602 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	908-218-6000
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	HEINTZELMAN, Geoffrey, R.
III-1-5	Address:	74 Lilac Drive Annandale, NJ 08801 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	BULLINGTON, James, L.
III-2-5	Address:	21 Wesleyan Drive Hamilton Square, NJ 08690-1945 United States of America

III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	Title person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	RUPERT, Kenneth, C.
III-3-5	Address:	426 Centre Street South Orange, NJ 07079 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph, S. (33,189)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

V-2	National Patent (other kinds of protection or instrument, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HN HU ID IL IN LS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NE OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN XU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(c) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-3 below. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-3	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI	Priority claim	NONE
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII	Declarations	Number of declarations
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-
IX	Check list	number of sheets
IX-1	Request (including declaration sheets)	4
IX-2	Description	41
IX-3	Claims	7
IX-4	Abstract	1
IX-5	Drawings	0
IX-7	TOTAL	53
	Accompanying items	paper document(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓
IX-17	PCT-EASY diskette	-
		electronic file(s) attached
		EXABST00.TXT
		Diskette

PCT REQUEST

GRT1882PC12

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.16.2003 11:16:03 AM

75
73

IX-19	Figure of a drawings which should accompany the abstract	
IX-20	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1-1	Name	ORTHO-MONCIL PHARMACEUTICAL, INC.
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio
X-1-3	Capacity	Assistant Secretary

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 13(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

ORT1662PCT2

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.10.2003 11:10:03 AM

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

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 3.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Applicant's or agent's file reference	ORT1662PCT2
2	Applicant	ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒ 240
12-2-1	Search fee S	⇒ 1,020
12-2-2	International search to be carried out by	EP
12-3	International fee	
	Basic fee	
	(first 30 sheets) b1	476
12-4	Remaining sheets	23
12-5	Additional amount (X)	12
12-6	Total additional amount b2	276
12-7	b1 + b2 = B	752
12-8	Designation fees	
	Number of designations contained in international application	94
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5
12-10	Amount of designation fee (%)	104
12-11	Total designation fees D	520
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒ 1,124
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒ 2,384
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/ORT1662/JBK
12-22	Date	03 October 2003 (03.10.2003)

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

ORT1682PCT2

Original (for SUBMISSION) - printed on 03.10.2003 11:18:03 AM

12-23	Name and signature	Joseph S. Kent ffio (Reg. No. 33,189) <i>py/p. Vabte</i>
-------	--------------------	---

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-4	Validation messages Priority	Green? No priority of an earlier applicati n has been claimed. Please verify
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the international application)

VALIDATION LOG

Green?	States More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
Green?	Priority No priority of an earlier application has been claimed. Please verify.
Green?	Contents The international application contains no drawings. Please verify.
Green?	Payment Please assure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

- the information contained on printed Request form is correct;
- Box X of the Request form and Items 12-23 of the Annex to the Request form have been signed;
- all elements of the International application as indicated in Boxes VIII and IX of the Request form have been attached; and,
- the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RQ.

This invention provides novel pyrazolopyrimidines and pyrazolopyrimidines of the formula:

wherein R₁, R₂, R₃, R₄, and X are as defined above, and pharmaceutical compositions comprising same, useful for treating disorders ameliorated by antagonizing adenosine A_{2a} receptors. This invention also provides therapeutic and prophylactic methods using the instant compounds and pharmaceutical compositions.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT 1607 14/1/2004

To:

JOHNSON & JOHNSON
Attn. Johnson, Philip S.
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08923
UNITED STATES OF AMERICA

Search Response-F
5-104
US/Ref. Chn. PCT
6-1-04

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	01/03/2004
Applicant's or agent's file reference ORF1662PCT2	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 03/31471	International filing date (day/month/year) 03/10/2003
Applicant ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.	

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

- When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.1436

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 42.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.2, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 15 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.O. Box 5816 Postbus 2
NL-2280 HW Rijswijk
Tel: (+31-78) 340-3040, Tx: 31 851 epo nl
Fax: (+31-78) 340-3016

Authorized officer

Federico Bonomelli

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and these requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 20 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 10 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where and to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)).

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 18(1)" (Rule 62.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with any document replacing the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 18(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations mentioned in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Considerations with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated Office, see Volume B of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ORT1662PCT2	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Form E below.	
International application No. PCT/US 03/31471	International filing date (day/month/year) 03/10/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year)
Applicant ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

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 5 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 sequences disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

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

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

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:

ARYLINDENOPYRIDINES AND ARYLINDENOPYRIMIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE A2A RECEPTOR ANTAGONIST

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(h), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

82

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/70 C07D405/04 C07D401/04 C07D417/04 C07D409/04
 C07D401/12 C07D405/12 C07D401/06 C07D221/16 A61K31/505
 A61K31/5355

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EL-TAMEEL F M A ET AL: "SYNTHETIC ROUTES TO FLUORENONE, INDENOPYRIDINE, 4H-NAPHTHO[2,1-B]PYRANS AND PYRIDINE DERIVATIVES" BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO, SOCIETA EDITORIALE FARMACEUTICA, MILANO, IT, vol. 140, no. 5, 2001, pages 306-310, XP009025181 ISSN: 0006-6648 see compound 14 -/-	1,4-6, 12-26

☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* documents 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

17 February 2004

Date of mailing of the international search report

01/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5816 Martenlaan 2
 NL - 2000 HV Maastricht
 Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 051 000 nl,
 Fax: (+31-70) 340-3015

Authorized officer

Scruton-Evans, I

85
33

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOERLITZER K ET AL: "INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-4-YL-AMINE INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-4-YL-AMINES" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN, DD, vol. 52, no. 9, 1997, pages 670-672, XP001179310 ISSN: 0031-7144 see compounds 3,6-8 and whole article, especially 2.2.1	1,18
X	BURGER K ET AL: "TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTE PYRIMIDINE AUS ENAMINEN UND TRIFLUORACETONITRIL TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUTED PYRIMIDINES FROM ENAMINES AND TRIFLUOROACETONITRILE" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 5, 1984, pages 991-1002, XP001179309 ISSN: 0170-2041 see compound 18a	1
X	DEMERAC S ET AL: "5H-INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-5-ONES" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, XX, XX, vol. 25, 1972, pages 2651-2657, XP009025111 ISSN: 0004-9425 see compounds 5a-5e and 9-11	1,2
X	AUGUSTIN M: "SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 2-ÄBIS-(ALKYLTHIO)-METHYLIDENÜ-INDAN-1,3- DIONEN SYNTHESIS AND REACTIONS OF 2-ÄBIS-(ALKYLTHIO)-METHYLIDENÜ-INDAN-1,3-D ION" JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, WILEY, WEINHEIM, DE, vol. 321, no. 2, 1979, pages 205-214, XP009025109 ISSN: 1436-9966 see 11b, p212 and 11c, p213	1,2
X	N EL-RAYYES: "Heterocycles. 14. Synthesis of 5H-Indenopyrimidines" J.CHEM.ENG.DATA, vol. 32, 1987, pages 481-483, XP002270517 see formula VII,f,h,j, Va-k	1-3

-/-

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAPPE C O ET AL: "SYNTHESIS AND REACTIONS OF BIGINELLI-COMPOUNDS. PART I" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION, PROVO, US, January 1989 (1989-01), pages 55-64, XP002952094 ISSN: 0022-152X see compound 29a	1
X	JP 2001 139556 A (NIPPON SODA CO LTD) 22 May 2001 (2001-05-22)	1-3, 18
Y	see general formula, compounds 6, 11, 1b, 1d, Table 2, Table 4 and paragraphs '0067' and '0071'	1-26
X	WO 93 08167 A (NIPPON SODA CO) 29 Apr 11 1993 (1993-04-29) see general formula, 1'-7-9, 1'-12, page 27 and Table 2, 11-1-4, 10, 12, 18, 19, 22, 25, 2-29, 43-45, 50, 51	1, 2
X	A ROSOWSKY: "One step synthesis of novel 2,4-diaminopyrimidine antifolates" J HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 36, 1999, pages 723-728, XP002270518 see 20(14)	1, 2, 18
X	KANDEEL E M ET AL: "SYNTHESIS OF NEW 1,2-DIHYDRO-4-AMINO-2-THIOXO-5H-INDENO 1,2-D PYRIMIDIN-5-ONE DERIVATIVES" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, XX, XX, vol. 29, no. 6, December 1986 (1986-12), pages 424-426, XP009025178 ISSN: 0030-9885 see Via, V1b, Va, Vb	1
Y	WO 02 085894 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application see whole document	1-26
E	WO 03 088963 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 30 October 2003 (2003-10-30) cited in the application the whole document	1-26
A	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 03/31471

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-26 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 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

88
86

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2001139556 A	22-05-2001	NONE	
WO 9308167 A	29-04-1993	WO 9308167 A1	29-04-1993
WO 02085894 A	31-10-2002	CA 2445188 A1	31-10-2002
		EP 1385843 A1	04-02-2004
		WO 02085894 A1	31-10-2002
		US 2003212089 A1	13-11-2003
WO 03088963 A	30-10-2003	US 2003212089 A1	13-11-2003
		WO 03088963 A1	30-10-2003
WO 0162233 A	30-08-2001	AU 5464301 A	03-09-2001
		BR 0108611 A	06-05-2003
		CA 2398274 A1	30-08-2001
		CN 1438890 T	27-08-2003
		CZ 20023199 A3	14-05-2003
		WO 0162233 A2	30-08-2001
		EP 1261327 A2	04-12-2002
		HU 0300029 A2	28-05-2003
		JP 2003523380 T	05-08-2003
		NO 20024006 A	22-08-2002
		US 2001027196 A1	04-10-2001

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



NO. 1/2005/042500 A1

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/042500 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07D 239/70,
405/04, 401/01, 417/04, 409/04, 407/12, 405/12, 401/06,
221/16, A61K 31/505, 31/535

(21) International Application Number:
PCT/US2003/031471

(22) International Filing Date: 3 October 2003 (03.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant: ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL,
INC. [US/US]; US Route 310, Raritan, NJ 08869-0603
(US)

(72) Inventors: HEINTZELMAN, Geoffrey, A.; 74 Linc
Drive, Annandale, NJ 08801 (US); BULLINGTON,
James, L.; 21 Wesleyan Drive, Hamilton Square, NJ
08690-1945 (US); RUPERT, Kenneth, C.; 436 Centre
Street, South Orange, NJ 07079 (US).

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

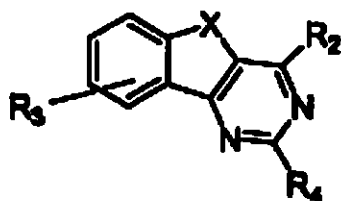
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN (X), CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GT, HK,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,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

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

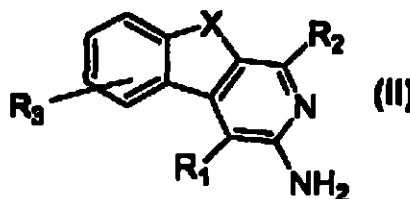
Published:
— with international search report

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: ARYLINDOLOPYRIDINES AND ARYLIMINOPYRIDINES AND THEIR USE AS ADENOSINE A_{2A} RECEPTOR ANTAGONIST



(I)



(II)

(57) Abstract: This invention provides novel arylindolopyridines and aryliminopyridines of formula (I), (II) wherein R₁, R₂, R₃, R₄, and X are as defined above, and pharmaceutical compositions comprising same, useful for treating disorders ameliorated by antagonizing adenosine A_{2A} receptors. This invention also provides therapeutic and prophylactic methods using the instant compounds and pharmaceutical compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/31471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/70 C07D406/04 C07D401/04 C07D417/04 C07D409/04
C07D401/12 C07D406/12 C07D401/06 C07D221/16 A61K31/505
A61K91/5385

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

B. FIELD OF SEARCHING

Documents searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documents searched other than abstracts: documents 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, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EL-TAMEEL F M A ET AL: "SYNTHETIC ROUTES TO FLUORENONE, INDENOPYRIDINE, 4H-NAPHTHO[2,1-B]PYRANS AND PYRIDINE DERIVATIVES" BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO, SOCIETA EDITORIALE FARMACEUTICA, MILANO, IT, vol. 140, no. 5, 2001, pages 306-310, XP009025181 ISSN: 0006-6648 see compound 14 -/-	1, 4-6, 12-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *W document dating the ground state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E earlier document but published on or shortly after the international filing date
- *L document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of earlier claims or other special reasons (as specified)
- *O documents relating to an oral disclosure, use, exhibition or other practice
- *P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

*T later documents 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

- *C document of particular relevance; the stated invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *R document of particular relevance; the stated 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.

*E document (member of the same patent family)

Date of the actual completion of the international search

17 February 2004

Date of making of the international search report

01/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, Patentstrasse 1
NL - 2000 HV The Hague
Tel. (+31-70) 340-3000, Telex 901 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3000

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/31471

2. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	GOERLITZER K ET AL: "INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-4-YL-AMINE INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-4-YL-AMINES" PHARMAZIE, VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT, BERLIN, DD, vol. 52, no. 9, 1997, pages 670-672, XP001179310 ISSN: 0031-7144 see compounds 3,6-8 and whole article, especially 2.2.1	1,18
X	BURGER K ET AL: "TRIFLUORMETHYL-SUBSTITUIERTE PYRIMIDINE AUS ENAMINEN UND TRIFLUORACETONITRIL TRIFLUOROMETHYL-SUBSTITUTED PYRIMIDINES FROM ENAMINES AND TRIFLUOROACETONITRILE" LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 5, 1984, pages 991-1002, XP001179309 ISSN: 0170-2041 see compound 18a	1
X	DEMERAC S ET AL: "5H-INDENO[1,2-D]PYRIMIDIN-5-ONES" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, XX, XX, vol. 25, 1972, pages 2651-2657, XP009025111 ISSN: 0004-9425 see compounds 5a-5e and 9-11	1,2
X	AUGUSTIN M: "SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 2-ÄBIS-(ALKYLTHIO)-METHYLIDEN-INDAN-1,3- DIONEN SYNTHESIS AND REACTIONS OF 2-ÄBIS-(ALKYLTHIO)-METHYLIDEN-INDAN-1,3-D ION" JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, WILEY, WEINHEIM, DE, vol. 321, no. 2, 1979, pages 205-214, XP009025109 ISSN: 1436-9966 see 11b, p212 and 11c, p213	1,2
X	N EL-RAYYES: "Heterocycles. 14. Synthesis of 5H-Indenopyrimidines" J.CHEM.ENG.DATA, vol. 32, 1987, pages 481-483, XP002270517 see formula VII,f,h,j, Va-k	1-3

-/-

AT
89

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/31471

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAPPE C O ET AL: "SYNTHESIS AND REACTIONS OF BIGINELLI-COMPOUNDS. PART I" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, January 1989 (1989-01), pages 55-64, XP002952094 ISSN: 0022-152X see compound 29a	1
X	JP 2001 139556 A (NIPPON SODA CO LTD) 22 May 2001 (2001-05-22)	1-3, 18
Y	see general formula, compounds 6, 11, 1b, 1d, Table 2, Table 4 and paragraphs '0067! and '0071!	1-26
X	WO 93 08167 A (NIPPON SODA CO) 29 April 1993 (1993-04-29) see general formula, I'-7-9, I'-12, page 27 and Table 2, II-1-4, 10, 12, 18, 19, 22, 25, 2-29, 43-45, 50, 51	1, 2
X	A ROSOWSKY: "One step synthesis of novel 2,4-diaminopyrimidine antifolates" J HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 36, 1999, pages 723-728, XP002270518 see 20(14)	1, 2, 18
X	KANDEEL E M ET AL: "SYNTHESIS OF NEW 1,2-DIHYDRO-4-AMINO-2-THIOXO-5H-INDENO 1,2-D PYRIMIDIN-5-ONE DERIVATIVES" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, XX, XX, vol. 29, no. 6, December 1986 (1986-12), pages 424-426, XP009025178 ISSN: 0030-9885 see VIa, VIb, Va, Vb	1
Y	WO 02 085894 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application see whole document	1-26
E	WO 03 088963 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC) 30 October 2003 (2003-10-30) cited in the application the whole document	1-26
A	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) the whole document	1-26

92
90

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/31471

93
91

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ **Claims Nos.:**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19-26 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 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

Firma Responsable:

Fecha:

Abril 21 de 2006.

97
d3

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06-037930

Fecha: 21 DE ABRIL 2.006

Se informa que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.999,
del folio 104.727 al folio 104.732 del
libro de Protocolo No 363, obra al poder
No. 19164 conferido por ORTHO-MCNELL
PHARMACEUTICAL, INC.

domiciliado(a) en RABITAN, NEW JERSEY-E.U.A.
al doctor (a) JIMENA ESCOBAR URIBE y/o
IGNACIO ESCOBAR URIBE y/o JULIANA ESCOBAR
URIBE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C.

Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado gramos.

88
94

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Dector(a)
ESCORAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

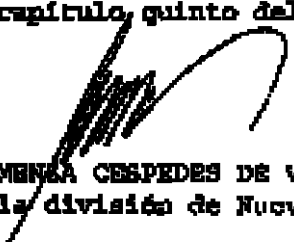
REFERENCIA	Radicación No.	06 37930
	Solicitud internacional	
	Fecha inicio fase nacional	
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8443

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCP), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal a), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VIRELL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 AGO 2020
jrcos