



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-28534

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "INHIBIDORES DE LA INTERACCION ENTRE MDM2 Y P53"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12 A61K31/519

A61K31/4709 // A61P35/00

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

22 MAR 2007

FMI 22-04-2007

Publicación

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-028534-00000-0000
 Tel: 281-43-22 18-16-21 Dep. 280 MUCHEBALONES
 1ra. 11 PATENTISTA
 Eje: 378 FARMACIAJALI
 Acl 411 PRESENTACION Fono: 222

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamecho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamecho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand; MEYER, Christophe; LIGNY, Yannick, Almé, Eddy; CSOKA, Imre, Christian, Francis; VAN HJFTE, Luc; ARTS, Janine; SCHOENTJES, Bruno; WERMUTH, Camille, Georges; GIETHLEN, Bruno; CONTRERAS, Jean-Marie y JOUBERT, Muriel. Dirección: Janssen-Cilag, Campus de Malignmont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse y Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andermarch Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch. Nacionalidad o Domicilio: Francia y Bélgica.		
4 INVENTOR(ES) (72)			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/054604</u> Fecha: <u>18/09/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/032631 A1</u> Fecha: <u>30/03/06</u>			
6 Título (54) "INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53" <u>A61K31/519</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/12</u> <u>A61K31/4709</u> <u>A61P35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	22/09/04	04077630.4
	US	28/09/04	60/613,902
9 Comprobante de Pago No. <u>07-21.315</u> Fecha: <u>13 de Marzo de 2007</u>			

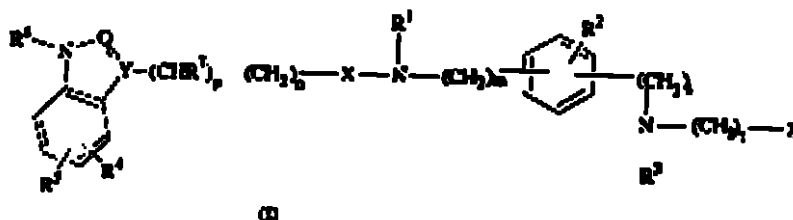
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(II)).
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otras: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y declaración bajo las Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(II) con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-028534-00000-0000
MC 344-13-22 INTCCT LAB. 2000 MUECHENAJURES
TEL 11 PATENTEVA
END: 3/18 TABERNALUNALI
AGL 411 PREVENIALUN TEL: 222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21,315
FECHA : MARZO 13 DE 2007

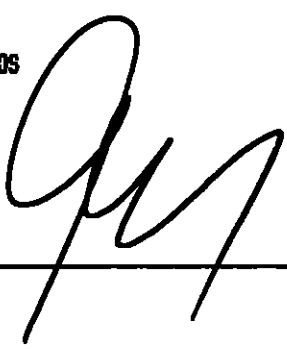
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55738182	13/03/2007	5,070,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

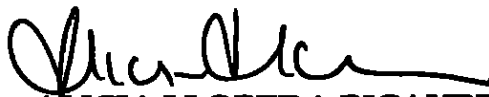
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

B

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

5

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-489 de un documento escrito en Inglés/ español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado

Certificación Notarial (Corporación)

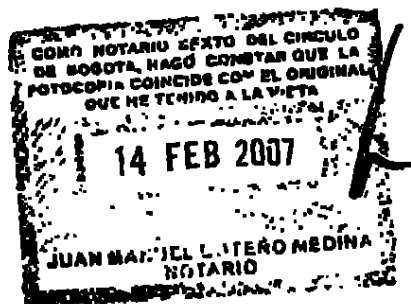
Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público
Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

4

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Coppens Jozef

3. actuando en calidad de Notario

4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267560

9. sello

10. firma

[fue firmado]

C. Melard

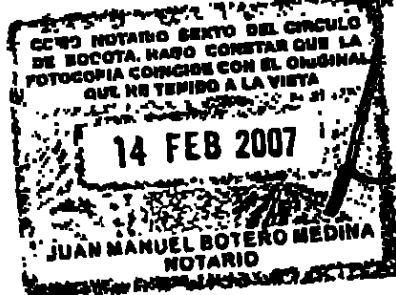
Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL

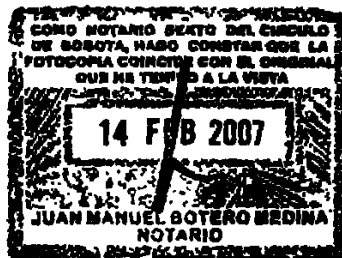
RESOLUCION No. 1116
MINJUSTICIA 1995



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Sylvia
268641
CUYA FOTOGRAFIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 OCT -4 A 11: 16
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



JUZGADO DE COMERCIO

Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

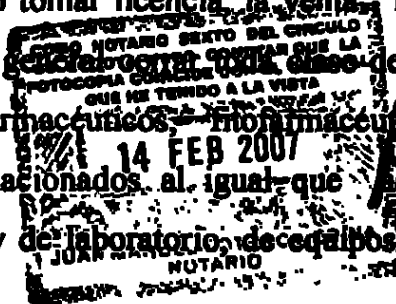
ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros

Nr rep. 2004.00307

ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" dentro del marco de su departamento de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta, la importación y la exportación, arrendar y en general operar que el caso de transacciones con relación a productos farmacéuticos, biofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCCION E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1985

2

accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

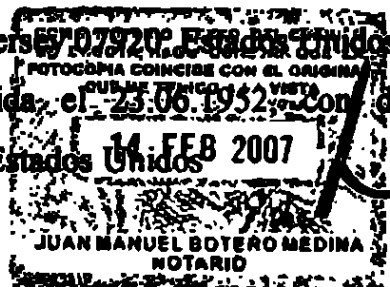
Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920 Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos



SYLVIA E. VAN NIEUWEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

7

8.

90

Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

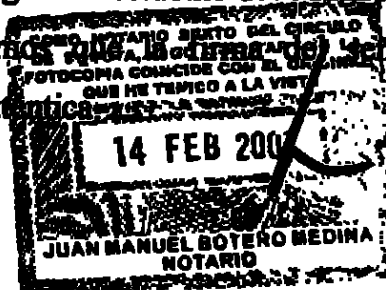
Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
ORIGINAL
RESOLUCION No. 1118
MINJUSTICIA 1998

2

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma
de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA

Esta Acta pública

2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick

3. actuando en calidad de funcionario público

4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas 6. el 31-8-2004

7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo

8. bajo el nr: 9805040831267340

9. sello

10. firma

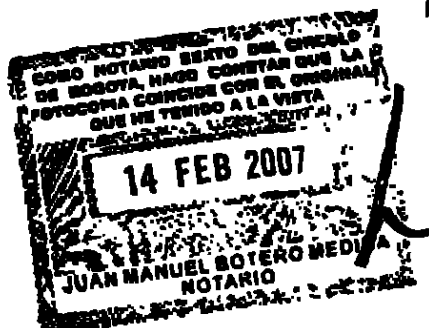
[fue firmado]

C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá, 2 octubre 2004



[Signature]
SYLVIA E. VAN UYEN PÉREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE
SPECIAL
RESOLUCIÓN No. 1110
MINISTERIO 1998

4

10

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL
AKTEN VAN ONDERNEMINGEN
NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT
GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro Rep.nr.2004.00307 ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het vadersverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante producten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratorariumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestand voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren, het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen, roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octroöien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd :

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyeenlaan 4, B-2340 Beerse

Nex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburchlei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Rest Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

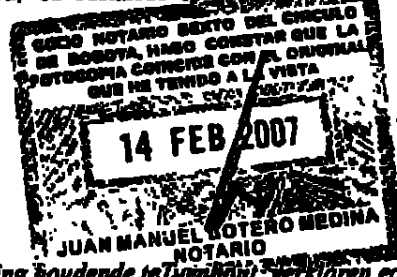
Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter oorkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004



de griffier,

J. Meyvis



Wij, G.Somers, Rechter van de Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor gekwalificeerd.



Turnhout, 24 augustus 2004

de wvd. Voorzitter
G.Somers

10

Verzien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van Bruxelles
Brussel, ... 30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,

Y Van Hauwaert
Y VAN HAUWAERT



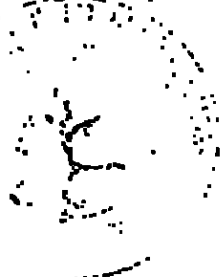
APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

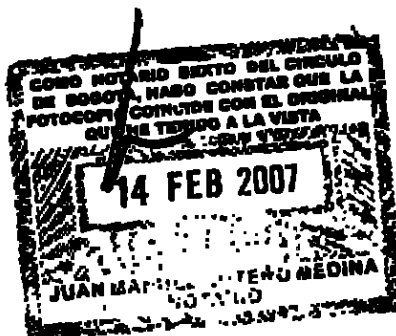
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. 9805040831267340
9. Zegel/Stempel
10. Ondertekening



C. Melard
C. Melard



Los abajo firmados, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

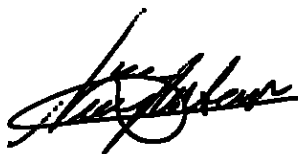
con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado



LUC QUAGHEBEUR
PROXY HOLDER

The undersigned, JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

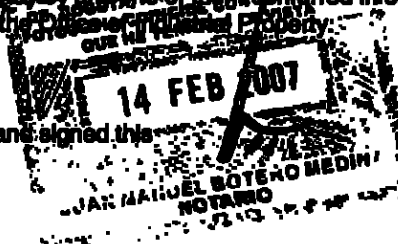
domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

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

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

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

Given and signed this



NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

(ss)

Beerse

Hoy de

de 200 , compareció , a quien conozco y

de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Beerse, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Bélgica, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

(ss)

Beerse

On this day of

200

personally came

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Beerse, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Belgium, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

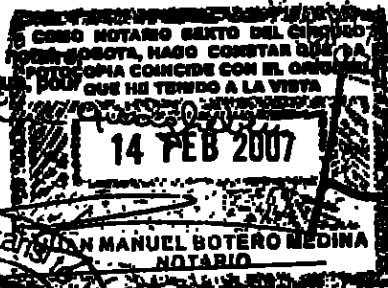
, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 Vosselaar, België voor echtsverklaring van de handtekening van *Manuel Botero Medina*

Vosselaar, de 24/01/2004

Vu per nous, Jozef COPPENS, notaire résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour la certification de la signature de

Manuel Botero Medina, le 24/01/2004



APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

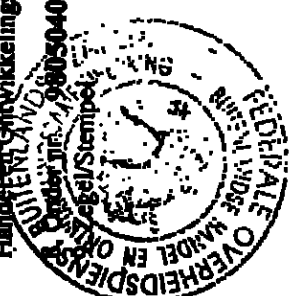
5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004

7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse

Handelen Ontwikkelingssamenwerking

Handtekening: *[Signature]*

G. M. land



Petio folio

13 u 16

- Extracto
- Tarjeta

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Sede Central - Bogotá D.C.

12

Item	Expediente No	07028534	No de Folio
		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *Atu Final*

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD2259-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES	ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/054604	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16/09/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 22/09/2004
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

X

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054604

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

C07D401/12 A61K31/4709 A61P35/00 A61K31/4439 C07D401/14
C07D403/12 C07D487/04 C07D413/14 A61K31/519 A61K31/501

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D

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

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

EPO-Internacional, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/040402 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA; GUY, RODNEY, K; KUNTZ, IR) 15 de Mayo de 2003 (2003-05-15) el documento completo	1-10
A	WO 02/078693 A (ELI LILLY AND COMPANY; CHEN, ZHAOGEN; COHEN, MICHAEL, PHILIP; FISHER) 10 de Octubre de 2002 (2002-10-10) citado en la solicitud reivindicaciones 1, 2, 21-23 página 9, línea 27 – página 10, línea 16 esquemas A, D, E; ejemplo 17m, 17n ejemplos 123-125	1-10

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

6 de Diciembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/12/2005

Nombre y dirección de correo de la ISA

Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Scymour, L

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054604**C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/42224 A (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC; ANDO, RYOICHI; ARITOMO, KEIICHI) 14 de Junio de 2001 (2001-06-14) reivindicaciones 1, 11 compuesto no. 226, 227, 229, 230, 232, 233, 235, 236 —	1, 5-10

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2005/054604

16

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 03040402 A	15-05-2003	NINGUNO		
WO 02078693 A	10-10-2002	BR	0208179 A	02-03-2004
		CA	2442114 A1	10-10-2002
		CN	1610547 A	27-04-2005
		CZ	20032614 A3	17-03-2004
		EP	1379239 A2	14-01-2004
		HR	20030771 A2	31-08-2005
		HU	0303651 A2	01-03-2004
		JP	2004532209 T	21-10-2004
		MX	PA03008726 A	12-12-2003
		NO	20034289 A	28-11-2003
		NZ	527815 A	27-05-2005
		PL	364458 A1	13-12-2004
		SK	12052003 A3	08-09-2004
WO 0142224 A	14-06-2001	AU	1734401 A	18-06-2001

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P2D2259-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/054604	International filing date (day/month/year) 16/09/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/09/2004
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

6. With regard to the drawings,

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

☐ as suggested by the applicant.

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/054604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/12 A61K31/4709 A61P35/00 A61K31/4439 C07D401/14
C07D403/12 C07D487/04 C07D413/14 A61K31/519 A61K31/501

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)
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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Claims of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/040402 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA; GUY, RODNEY, K; KUNTZ, IR) 15 May 2003 (2003-05-15) the whole document	1-10
A	WO 02/078693 A (ELI LILLY AND COMPANY; CHEN, ZHAOGEN; COHEN, MICHAEL, PHILIP; FISHER,) 10 October 2002 (2002-10-10) cited in the application claims 1,2,21-23 page 9, line 27 - page 10, line 16 schemes A, D, E; example 17m,17n examples 123-125 -/-	1-10

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2005

Date of mailing of the international search report

12/12/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/054604

19

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/42224 A (MITSUBISHI-TOKYO PHARMACEUTICALS, INC; ANDO, RYOICHI; ARITOMO, KEIICHI) 14 June 2001 (2001-06-14) claims 1,11 compound no. 226,227,229,230,232,233,235,236	1,5-10

Form PCT/ISRA/10 (continuation of second sheet) (January 2004)

23

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/054604

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040402	A	15-05-2003	NONE
WO 02078693	A	10-10-2002	BR 0208179 A 02-03-2004 CA 2442114 A1 10-10-2002 CN 1610547 A 27-04-2005 CZ 20032614 A3 17-03-2004 EP 1379239 A2 14-01-2004 HR 20030771 A2 31-08-2005 HU 0303651 A2 01-03-2004 JP 2004532209 T 21-10-2004 MX PA03008726 A 12-12-2003 NO 20034289 A 28-11-2003 NZ 527815 A 27-05-2005 PL 364458 A1 13-12-2004 SK 12052003 A3 08-09-2004
WO 0142224	A	14-06-2001	AU 1734401 A 18-06-2001



(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4789 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/054604

(22) Fecha de Registro Internacional:

16 de Septiembre de 2005 (16.09.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04077630.4 22 de Septiembre de 2004 (22.09.2004) EP
60613,902 28 de Septiembre de 2004 (28.09.2004) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). MEYER, Christophe [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). CSOKA, Imre, Christian, Francis [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). VAN HILFTE, Luc [BE/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). ARTS, Janine [NL/NL]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). SCHOENTJES, Bruno [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de Maigremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR). GIETHLEN, Bruno [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR). CONTRERAS, Jean-Marie [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR). JOUBERT, Muriel [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR).

(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

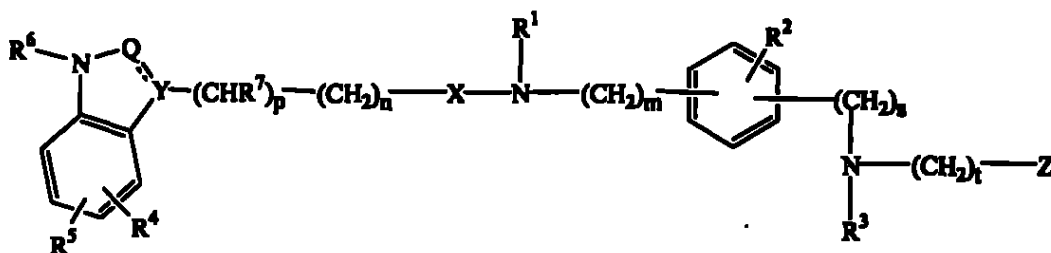
- en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- en cuanto al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones
- en cuanto al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones
- de invención (Regla 4.17(iv)) para Estados Unidos solamente

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53



(I)

(57) Resumen: La presente invención provee compuestos de fórmula (I), su uso como un inhibidor de una interacción p53-MDM2, como así también composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de fórmula (I) en los cuales n, m, p, s, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Q y Z tienen significados definidos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/032631 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/054604

(22) International Filing Date:

16 September 2005 (16.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

04077630.4 22 September 2004 (22.09.2004) EP
60/613,902 28 September 2004 (28.09.2004) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LACRAMPE, Jean,
Fernand, Armand [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de
Malgremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR).
MEYER, Christophe [FR/FR]; Janssen-Cilag, Campus de
Malgremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil Cedex (FR).
LIGNY, Yannick, Alim, Eddy [FR/FR]; Janssen-Cilag,
Campus de Malgremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil
Cedex (FR). CSOKA, Imre, Christian, Francis [FR/FR];
Janssen-Cilag, Campus de Malgremont B.P. 615, F-27106
Val de Reuil Cedex (FR). VAN HILFTE, Luc [BE/FR];
Janssen-Cilag, Campus de Malgremont B.P. 615, F-27106
Val de Reuil Cedex (FR). AKTS, Janine [NL/NL]; Janssen
Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Boersse
(BE). SCHOENTJES, Bruno [FR/FR]; Janssen-Cilag,
Campus de Malgremont B.P. 615, F-27106 Val de Reuil
Cedex (FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR];

Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach
Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR). GIETHLEN,
Bruno [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard
Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch
(FR). CONTRERAS, Jean-Marie [FR/FR]; Prestwick
Chemical Inc., Boulevard Gonthier d'Andernach Parc
d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR). JOUBERT, Marial
[FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Boulevard Gonthier
d'Andernach Parc d'Innovation, F-67400 Illkirch (FR).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEU-
TICA N.V.; Turnhoutseweg 30, B-2340 Boersse (BE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

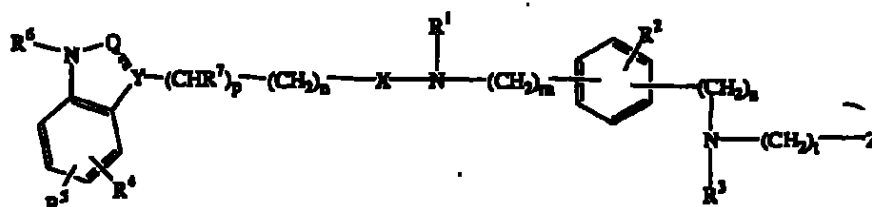
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

(Continued on next page)

(54) Title: INHIBITORS OF THE INTERACTION BETWEEN MDM2 AND P53



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), their use as an inhibitor of a p53-MDM2 interaction as well as pharmaceutical compositions comprising said compounds of formula (I) wherein n, m, p, s, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, Y, Q and Z have defined meanings.

23



- SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only
- 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.

11-11 11 11

27

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:		PCT																									
ver forma PCT/ISA/220		OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																										
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/054604	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.09.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22.09.2004																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12, A61K31/4709, A61P35/00, A61K31/4439, C07D401/14, C07D403/12, C07D487/04, C07D413/14																											
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.																											
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.																											
Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Seymour, L Teléfono No. +49 89 2399-8694																									

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido con base en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido con base en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/ suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

26

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/054604

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 2-4 No: Reivindicaciones 1, 5-10
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 2-4 No: Reivindicaciones 1, 5-10
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-10 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Ítem V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03/040402 A D2: WO 02/078693 A D3: WO 01/42224 A

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

- 2.1 Los presentes compuestos difieren de aquellos de D1 en la naturaleza del anillo bicclico terminal (cf. D1, definiciones de A y A¹).
- 2.2 Los compuestos de D2 han sido excluidos de la reivindicación 1 por medio de una excepción.
- 2.3 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 5-10 no es novedosa a la luz del Artículo 33(2) del PCT.

La materia objeto de la presente reivindicación 1 se solapa con la de D3. Los compuestos 226, 227, 229, 230, 232, 233, 235 y 236 caen dentro de esta área de solapamiento, la cual se considera por lo tanto destructora de la novedad. Además, el uso médico revelado para los compuestos de D3 incluye el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (reivindicación 11), la cual también cae dentro del alcance del presente uso (cf. la presente descripción, p. 30, línea 3). Por lo tanto, las presentes reivindicaciones de primer y segundo uso médico no son consideradas novedosas.

Las presentes reivindicaciones 2-4 no reivindican derivados e bencimidazolona y son por lo tanto novedosas con respecto a D3.

3. El problema que subyace en la presente solicitud es visto como la provisión de inhibidores adicionales de la interacción entre MDM2 y p53 (ver página 1, líneas 5-6).

Puede reconocerse un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) para las novedosas reivindicaciones 2-4, dado que los documentos D1-D3 no enseñan el uso de los presentes compuestos como una solución a este problema. Se ha evaluado una selección representativa de compuestos (ver Tabla F-2), por ende es creíble que en realidad este problema haya sido solucionado por los compuestos comprendidos por las reivindicaciones 2-4.

PATENT COOPERATION TREATY *Janssen*

28

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/054604

International filing date (day/month/year)
18.09.2005

Priority date (day/month/year)
22.09.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/12, A61K31/4709, A61P35/00, A61K31/4439, C07D401/14, C07D403/12, C07D487/04, C07D413/14,

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523635 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Seymour, L

Telephone No. +49 89 2369-8084



32

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCH AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/054604

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/054804

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2-4
	No: Claims	1,5-10
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2-4
	No: Claims	1,5-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re item V

1. Reference is made to the following documents:
D1: WO 03/040402 A D2: WO 02/078893 A D3: WO 01/42224 A
2. Novelty (Article 33(2) PCT)
 - 2.1 The present compounds differ from those of D1 in the nature of the terminal bicyclic ring (cf. D1, definitions of A and A').
 - 2.2 The compounds of D2 have been excluded from claim 1 by means of a disclaimer.
 - 2.3 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 and 5-10 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

The subject-matter of present claim 1 overlaps with that of D3. Compounds 226, 227, 229, 230, 232, 233, 235 and 236 fall within this area of overlap, which is therefore considered to be novelty-destroying. In addition, the medical use disclosed for the compounds of D3 includes the treatment of Alzheimer's disease (claim 11), which also falls within the scope of the present use (cf. present description, p. 30, line 3). The present first and second medical use claims are therefore also not considered to be novel.

Present claims 2-4 do not claim benzimidazolone derivatives and are therefore novel with respect to D3.

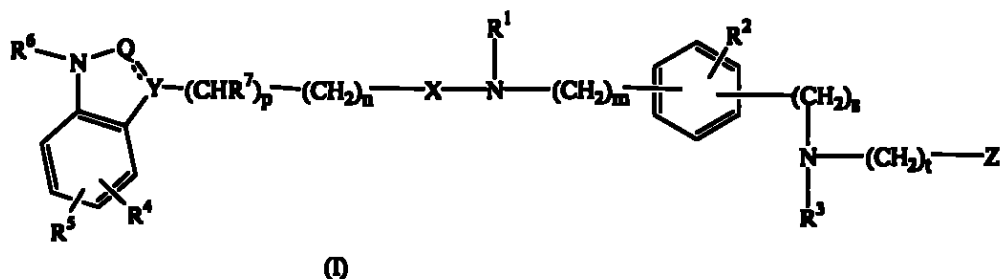
3. The problem underlying the present application is seen in the provision of further inhibitors the interaction between MDM2 and p53 (see page 1, lines 5-6).

An inventive step (Article 33(3) PCT) can be acknowledged for novel claims 2-4, since D1-D3 do not teach the use of the present compounds as a solution to this problem. A representative selection of compounds have been tested (see Table F-2), so that it is credible that this problem has actually been solved for the compounds encompassed by claims 2-4.

INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de fórmula (I), su uso como un inhibidor de una Interacción p53-MDM2, como así también composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos de fórmula (I)



en los cuales n, m, p, s, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Q y Z tienen significados definidos.

33

INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que contienen dichos compuestos, que actúan como Inhibidores de la Interacción entre MDM2 y p53. Más aún, la presente invención provee procesos para la preparación de los inhibidores revelados, composiciones que los incluyen y métodos para utilizarlos, por ejemplo como medicamento.

p53 es una proteína supresora de tumores que desempeña una función central en la regulación del balance entre la proliferación celular y la interrupción del crecimiento celular/apoptosis. En condiciones normales, la vida media de p53 es muy corta y en consecuencia el nivel de p53 en las células es bajo. Sin embargo, en respuesta al daño del ADN celular o al estrés celular (por ej. activación de oncogenes, erosión de telómeros, hipoxia), los niveles de p53 aumentan. Este aumento en los niveles de p53 conduce a la activación de la transcripción de un número de genes que conducen a la célula ya sea a la interrupción del crecimiento o a los procesos de apoptosis. De este modo, una función importante de p53 es evitar la proliferación no controlada de células dañadas y de este modo proteger al organismo del desarrollo de cáncer.

MDM2 es un regulador negativo clave de la función de p53. Forma un bucle autorregulador negativo mediante la unión al dominio de transactivación amino terminal de p53 y de este modo MDM2 inhibe la capacidad de p53 de activar la transcripción y apunta a p53 para su degradación proteolítica. En condiciones normales, este bucle regulador es responsable de mantener los niveles bajos de p53. Sin embargo, en los tumores con p53 de tipo salvaje, la concentración de equilibrio de p53 activa puede aumentarse antagonizando la interacción entre MDM2 y p53. Esto producirá la restauración de los efectos pro-apoptóticos y anti-proliferativos mediados por p53 en dichas células tumorales.

1

37

MDM2 es un proto-oncogen celular. La sobreexpresión de MDM2 se ha observado en una gama de cánceres. MDM2 está sobreexpresado en una variedad de tumores debido a la amplificación génica o mayor transcripción o traducción. El mecanismo por el cual la amplificación de MDM2 promueve la tumorigénesis está por lo menos en parte relacionado con su interacción con p53. En las células que sobreexpresan MDM2 la función protectora de p53 está bloqueada y de este modo las células son incapaces de responder al daño del ADN o al estrés celular aumentando los niveles de p53, conduciendo a la interrupción y/o apoptosis del crecimiento celular. De este modo, luego del daño del ADN y/o el estrés celular, las células que sobreexpresan MDM2 son libres de continuar proliferando y adoptar un fenotipo tumorigénico. En estas condiciones, la interrupción de la interacción entre p53 y MDM2 liberaría la p53 y de este modo permitiría que funcionen las señales normales de detención del crecimiento y/o apoptosis.

MDM2 también puede tener funciones separadas adicionales a la inhibición de p53. Por ejemplo, se ha demostrado que MDM2 interactúa directamente con el factor de transcripción regulado por pRb E2F1/DP1. Esta interacción podría ser crucial para las actividades de MDM2 oncogénicas independientes de p53. Un dominio de E2F1 muestra una similitud sorprendente con el dominio de unión a MDM2 de p53. Dado que las interacciones de MDM2 tanto con p53 y E2F1 se ubican en el mismo sitio de unión sobre MDM2, puede esperarse que los antagonistas de MDM2/p53 no sólo activen la p53 celular sino también modulen las actividades de E2F1, que están normalmente desregulados en las células tumorales.

Además la efectividad terapéutica de agentes que dañan el ADN actualmente utilizados (quimioterapia y radioterapia), puede estar limitada a través de la regulación negativa de p53 por MDM2. De este modo si se interrumpe la

35

inhibición de p53 por retroalimentación de MDM2, un aumento en los niveles funcionales de p53 aumentará la efectividad terapéutica de dichos agentes restaurando la función de p53 de tipo salvaje que conduce a la apoptosis y/o revirtiendo la resistencia farmacológica asociada con p53. Se demostró que la combinación de la inhibición de MDM2 y los tratamientos que dañan el ADN *in vivo* conducían a efectos anti-tumorales sinérgicos (Vousden K.H., Cell, Vol. 103, 691-694, 2000).

De este modo la interrupción de la interacción de MDM2 y p53 ofrece un método de intervención terapéutica en tumores con p53 de tipo salvaje, podría inclusive mostrar efectos anti-proliferativos en las células tumorales que están desprovistas de p53 funcional, y más aún pueden sensibilizar las células tumorigénicas para quimioterapia y radioterapia.

Fundamento de la invención

La JP 11130750, publicada el 18 de mayo de 1999, describe entre otros, derivados sustituidos de fenilaminocarbonilindolilo como antagonistas de los receptores de 5-HT.

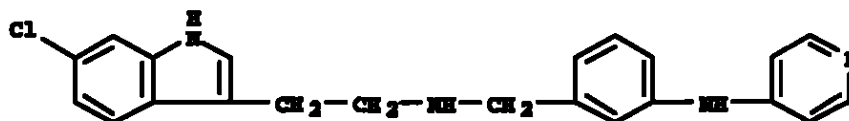
La EP1129074, publicada el 18 de mayo de 2000, describe amidas de ácido antranílico como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y son útiles en el tratamiento de trastornos angiogénicos.

La EP1317443, publicada el 21 de marzo de 2002, revela derivados de ter-amina tricíclica, útiles como moduladores de los receptores de quimiocina CXCR4 o CCR5 para tratar el virus de inmunodeficiencia humana y el virus de inmunodeficiencia felina.

La EP1379239, publicada el 10 de octubre de 2002, revela N-(2-ariletil)bencilaminas como antagonistas del receptor 5-HT₆. Más particularmente, se describen

39

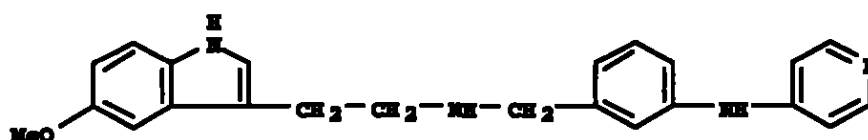
la 6-cloro-N-[[3-(4-piridinilamino)fenil]metil]-1H-indol-3-etanamina,



la N-[[3-(4-piridinilamino)fenil]metil]-1H-indol-3-etanamina,



y la 5-metoxi-N-[[3-(4-piridinilamino)fenil]metil]-1H-indol-3-etanamina,



La WO00/15357, publicada el 23 de marzo de 2000, provee piperazín-4-fenil derivados como inhibidores de la Interacción entre MDM2 y p53. La EP1137418, publicada el 8 de junio de 2000, provee compuestos tricíclicos para restaurar la estabilidad conformacional de una proteína de la familia de p53.

La WO03/041715, publicada el 22 de mayo de 2003, describe 1,4-benzodiazepinas sustituidas y sus usos como inhibidores de las interacciones MDM2-p53.

La WO03/51359, publicada el 26 de junio de 2003, provee cis-2,4,5-trifenil-imidazolonas que inhiben la Interacción de la proteína MDM2 con péptidos similares a p53 y tienen actividad antiproliferativa.

La WO04/05278, publicada el 15 de enero de 2004, revela compuestos de bisarilsulfonamida que se unen a MDM2 y pueden usarse en el tratamiento contra el cáncer.

37

Continúa habiendo una necesidad de lograr moléculas efectivas y potentes que inhiban las interacciones entre MDM2 y p53.

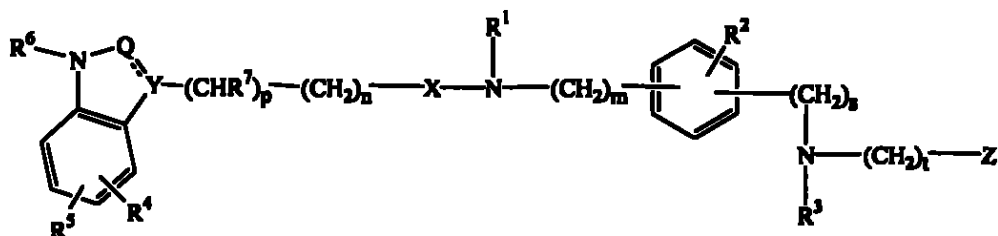
Los compuestos de la presente invención difieren del arte previo en su estructura, en su actividad farmacológica y/o en potencia farmacológica.

Descripción de la invención

La presente invención provee compuestos, composiciones para, y métodos de, inhibir las interacciones entre MDM2 y p53 para tratar el cáncer. Además, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en la potenciación de la efectividad de la quimioterapia y la radioterapia.

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

Un compuesto de fórmula (I),



(I)

una forma de N-óxido, una de sus sales de adición o forma estereoquímicamente isomérica, en el cual

m es 0, 1, o 2 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

n es 0, 1, 2, o 3 y cuando n es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

p es 0, o 1 y cuando p es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

s es 0, o 1 y cuando s es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

t es 0 o 1 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

X es C(=O) o CHR⁸; donde

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, hidroxycarbonilo,

arilalquiloiloxycarbonilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilcarbonilo,

heteroarilalquiloiloxycarbonilo C₁₋₆, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo,

37

piperidinilcarbonilo, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxil, hidroxiálquilo C₁₋₆, hidroxiálquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆; pirrolidinilo sustituido con hidroxiálquilo C₁₋₆; o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxiálquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(dihidroxi)alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆(hidroxil)alquilo C₁₋₆;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, hidroxiálquilo C₁₋₆, hidroxiálquilo C₁₋₆(alquilo C₁₋₆) o hidroxiálquilo C₁₋₆(arilalquilo C₁₋₆);

$\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}\text{Y}<$ es $\text{---}\text{CR}^9=\text{C}<$ y entonces la línea punteada es un enlace, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{CH}<$, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{N}<$, $\text{---}\text{CHR}^9\text{---}\text{CH}<$ o $\text{---}\text{CHR}^9\text{---}\text{N}<$; donde cada R⁹ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₂, o alquilo C₁₋₁₂ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente de hidroxil, arilo, heteroarilo, amino, alquilo C₁₋₆, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C₁₋₆, arilalquilpiperazinilo C₁₋₆, heteroarilalquilpiperazinilo C₁₋₆, cicloalquilpiperazinilo C₃₋₇ y cicloalquil C₃₋₇ alquilpiperazinilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, fenilo, hidroxiálquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y heteroarilo; o

cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

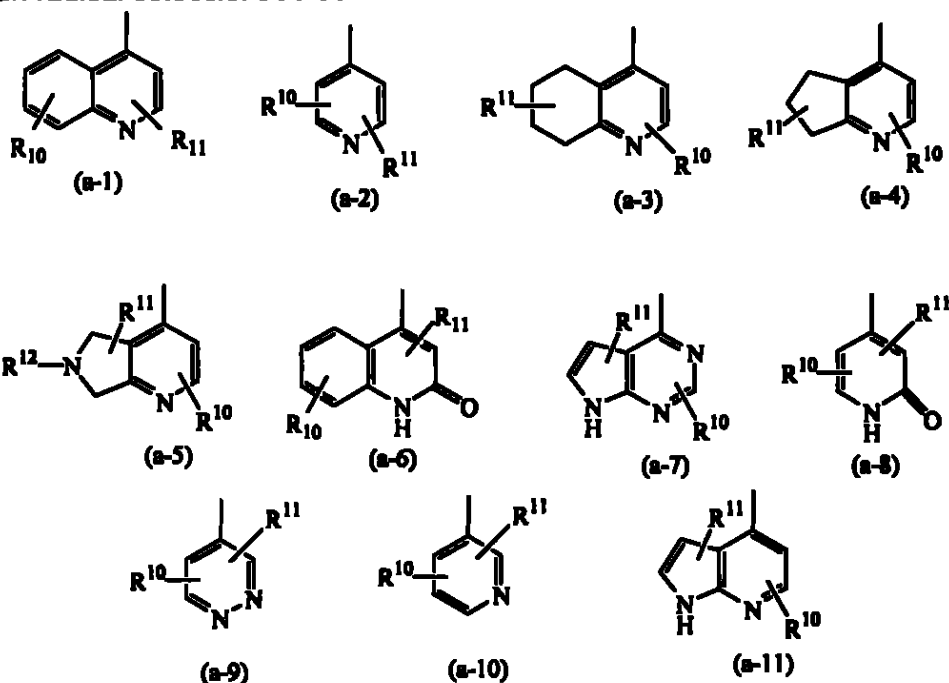
R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxilo, amino o alquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵ juntos pueden formar de manera opcional un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

R⁶ es hidrógeno, alquilo carbonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

cuando p es 1 entonces R⁷ es hidrógeno, arilalquilo C₁₋₆, hidroxilo o heteroarilalquilo C₁₋₆;

Z es un radical seleccionado de



donde

cada R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₆, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, tetrazolalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxilo)alquilo C₁₋₆, heteroaril(hidroxilo)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilo C₁₋₆carbonilo, arilalquilcarbonilo C₁₋₆,

40

heteroarilalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alquenilo C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C₁₋₆ y $-(CH_2)_v-(C(=O))_r-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$; donde

v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando v es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

r es 0, o 1 y cuando r es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando u es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, alquiloxi C₁₋₆ y arilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y alquiloxi C₁₋₆;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, hidroxicarbonilo, ciano, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, arilo o heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquiloxi C₁₋₆, arilo, amino, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo o heteroarilalquilo C₁₋₆; o

R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o

4A

piperazinil sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, arilalquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₆; donde

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando k es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilalquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquiloaloxi C₁₋₆, arilo, y heteroarilo; y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquiloaloxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo, y heteroarilalquilo C₁₋₆; o

R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, un piperazinilo o un piperazinilo sustituido con alquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆;

el arilo es fenilo o naftalenilo;

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido con uno dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆ y alquiloaloxi C₁₋₆; y

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilendioxil y etilendioxil;

el heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahidrofuranilo;

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆ o alquiloaloxi C₁₋₆; y

42

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranilo puede estar sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

con la salvedad de que

cuando m es 1, los sustituyentes del anillo fenilo distintos de R^2 se encuentran en la posición meta, s es 0 y t es 0, entonces

Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) o (a-9).

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Dichas formas aunque no están indicadas explícitamente en la fórmula anterior, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Un número de términos usados en las siguientes definiciones y en adelante se explican a continuación. Estos términos en ocasiones se usan solos o en términos compuestos.

Como se usa en las definiciones anteriores y a continuación, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ej. metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metil-butilo, 2-metilpentilo y similares; alcandiilo C_{1-6} define radicales hidrocarburo saturados bivalentes de cadena recta y ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etandillo, 1,3-propandillo, 1,4-butandillo, 1,5-pentandillo, 1,6-hexandillo y sus isómeros ramificados tales como, 2-metilpentandillo, 3-metilpentandillo, 2,2-dimetilbutandillo, 2,3-dimetilbutandillo y similares; el alquilo C_{1-12} incluye alquilo C_{1-6} y sus homólogos superiores que tienen 7 a 12 átomos de carbono tales como, por ejemplo heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo; hidroxialquil C_{1-6} define un sustituyente hidroxí sobre los radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada que tienen desde 1

46

43

hasta 6 átomos de carbono; trihalometilo define metilo que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes por ejemplo trifluorometilo; alquenilo C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen desde 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, y similares; alquinilo C_{3-7} define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen desde 3 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentínilo, 3-pentínilo, 3-hexínilo, y similares; cicloalquilo C_{3-7} incluye grupos hidrocarburo cíclicos que tienen desde 3 hasta 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y similares.

El término "sal de adición" comprende las sales que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas tales como aminas, bases de metales alcalinos y bases de metales alcalino-térreos, o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

El término "sal de adición" comprende, además, sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, complejos metálicos y solvatos y sus sales, que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar.

El término "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a sales de adición con ácido o base aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición con ácido o base aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se mencionó aquí con anterioridad pretenden comprender las sales de adición con ácidos no tóxicos y con bases no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden

4*

convertirse en sus sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico se forman con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, por ej. ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanolico, hidroxilacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodiolico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales de adición con base aceptables desde el punto de vista farmacéutico por tratamiento de dicho ácido con una base orgánica o inorgánica apropiada. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, por ej. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares; con bases orgánicas, por ej. las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Los términos sal de adición con base o ácido también comprenden los hidratos y las formas de adición con solventes que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Son ejemplos de tales formas, por ej., hidratos, alcoholatos y similares.

El término "complejos metálicos" se refiere a un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sal o sales metálicas orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de dichas sales orgánicas o inorgánicas comprenden los halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, por ej. metilsulfonatos, 4-metilfenilsulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del

segundo grupo principal del sistema periódico, por ej. las sales de magnesio o calcio, del tercero o cuarto grupo principal, por ej. aluminio, estaño, plomo, como también el primero de los ocho grupos de transición del sistema periódico tales como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc y similares.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I)", como se usó con anterioridad, define todos los compuestos posibles formados por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I) pueden poseer. Salvo que se mencione o se indique de otro modo, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como mezclados entre sí deben incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I) comprenderán a aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno están oxidados al llamado *N*-óxido, en particular aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o más de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazina están *N*-oxidados.

Siempre que se use de aquí en adelante, el término "compuestos de fórmula (I)" incluirá las formas de *N*-óxido, las sales de adición con ácido o base aceptables desde el punto de vista farmacéutico y todas las formas estereoisoméricas.

Un primer grupo de compuestos interesantes está formado por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) X es C(=O) o CHR⁶, donde

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aminocarbonilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, arilalquiloxicarbonilo C₁₋₆, heteroarilalquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y heteroarilo;

b) R¹ es hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₁₂, o alquilo C₁₋₁₂ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente de hidroxil, arilo, heteroarilo, amino, alquiloxi C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C₁₋₆, arilalquilpiperazinilo C₁₋₆, heteroarilalquilpiperazinilo C₁₋₆, cicloalquilpiperazinilo C₃₋₇ y cicloalquil C₃₋₇ alquilpiperazinilo C₁₋₆;

c) R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y heteroarilo;

d) R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₆;

e) R⁴ y R⁵ juntos pueden formar de manera opcional un radical bivalente seleccionado de metilendioxil o etilendioxil;

f) R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

g) cuando p es 1 entonces R⁷ es hidrógeno, arilalquilo C₁₋₆ o heteroarilalquilo C₁₋₆;

- h) Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) y (a-6);**
- i) cada R¹⁰ o R¹¹ se selecciona, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxi, amino, alquilo C₁₋₆, nitró, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, tetrazolalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, heteroaril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, heteroarilalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilloxido C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_n-(C(=O))_m-(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴;**
- j) R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_k-NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, arilo, y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo y heteroarilalquilo C₁₋₆;**
- k) R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperaziniil sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇alquilo C₁₋₆;**
- l) R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, arilo, y heteroarilo; y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, alquiloxi C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilo y heteroarilalquilo C₁₋₆;**
- m) el heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo; y cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido con uno dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma**

independiente de halo, hidroxil, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆; y

n) cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranilo puede estar sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi.

Un segundo grupo de compuestos interesantes está compuesto por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplican un o más de las siguientes restricciones:

a) n es 0, 1 o 2;

b) p es 0;

c) R⁸ es hidrógeno, aminocarbonilo, arilalquiloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil;

d) ---Q---Y< es $\text{---CR}^8\text{=C<}$ o $\text{---CHR}^8\text{---CH<}$;

e) R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, o alquilo C₁₋₁₂ sustituido con heteroarilo;

f) R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆ o fenililo;

g) R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

h) R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆;

i) Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4) o (a-6);

j) cada R¹⁰ o R¹¹ se selecciona, de manera independiente, de hidrógeno, hidroxil, amino, alquilo C₁₋₆, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, clano, arilo, arilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxil)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilo y $\text{---(CH}_2\text{)}_r\text{---(C(=O))}_r\text{---(CH}_2\text{)}_u\text{---NR}^{13}\text{R}^{14}$;

k) v es 0 o 1;

l) r es 0 o 1;

m) u es 0;

- n) R^{13} y R^{14} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$ y alquilo C_{1-12} sustituido con hidróxi;
- o) R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar un pirrolidinilo;
- p) k es 2;
- q) R^{15} y R^{16} son, cada uno en forma independiente, alquilo C_{1-6} ;
- r) arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; y
- s) el heteroarilo es piridinilo o indolilo.

Un tercer grupo de compuestos interesantes está compuesto por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- a) m es 0 o 2;
- b) n es 0, 2 o 3;
- c) p es 1;
- d) s es 1;
- e) t es 1;
- f) X es $C(=O)$;
- g) $-\overset{\cdot}{Q}-\overset{\cdot}{Y}-$ es $-C(=O)-CH<$, $-C(=O)-N<$, $-CHR^9-CH<$, o $-CHR^9-N<$;
- h) R^1 es arilo, heteroarilo, alquiloalcarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-12} , o alquilo C_{1-12} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente de hidróxi, arilo, heteroarilo, amino, alquilo C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C_{1-6} , arilalquilpiperazinilo C_{1-6} , heteroarilalquilpiperazinilo C_{1-6} , cicloalquilpiperazinilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} alquilpiperazinilo C_{1-6} ;
- i) R^2 es halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , fenililo, hidroxialquilcarbonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente

seleccionado de amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo;

- j) R³ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y heteroarilo;
- k) R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, clano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxil o amino;
- l) R⁴ y R⁵ juntos pueden formar de manera opcional un radical bivalente seleccionado de metilendioxil o etilendioxil;
- m) R⁶ es alquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;
- n) R⁷ es hidrógeno, arilalquilo C₁₋₆, hidroxil o heteroarilalquilo C₁₋₆; y
- o) Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) o (a-9).

Un cuarto grupo de compuestos interesantes está compuesto por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- a) R⁸ es hidrógeno, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, arilalquiloalcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil, piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquiloaloxil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, pirrolidinil sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆ o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloaloxil C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(dihidroxil)alquilo C₁₋₆ o alquiloaloxil C₁₋₆(hidroxil)alquilo C₁₋₆;
- b) R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, alquiloaloxil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;
- c) $\text{---}\overset{\text{Q}}{\text{C}}\text{---}\text{Y}<$ es -CR⁹=C< y entonces la línea punteada es un enlace, -CHR⁹-CH< o -CHR⁹-N<;

5¹

- d) R¹ es hidrógeno, heteroarilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₂ o alquilo C₁₋₁₂ sustituido con heteroarilo;
- e) R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilloxi C₁₋₆, arilalquilloxi C₁₋₆ o fenilitio;
- f) R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o heteroarilo;
- g) R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxil o alquilloxi C₁₋₆;
- h) cuando p es 1 entonces R⁷ es arilalquilo C₁₋₆ o hidroxil;
- i) Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) y (a-11);
- j) cada R¹⁰ o R¹¹ se selecciona, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxil, amino, alquilo C₁₋₆, nitró, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, tetrazolalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxil)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, aril(hidroxil)alquilo C₁₋₆, arilalquilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxi C₁₋₆, alquilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alquilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquilloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxilcarbonilo, hidroxilcarbonilalquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_x-C(=O)_x-(CHR¹⁹)_x-NR¹³R¹⁴;
- k) v es 0 o 1;
- l) u es 0 o 1;
- m) R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- n) R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, -(CH₂)_x-NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, hidroxilcarbonilo, ciano, alquilloxicarbonilo C₁₋₆ o arilo;

55

52

- o) R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperazinil sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} o arilalquilloxicarbonilo C_{1-6} ;
- p) k es 2;
- q) R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o arilalquilloxicarbonilo C_{1-6} ;
- r) R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, un piperazinilo o un piperazinilo sustituido con alquilloxicarbonilo C_{1-6} ;
- s) arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo;
- t) el heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; y
- u) cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} .

Un quinto grupo de compuestos interesantes está compuesto por aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- a) m es 0;
- b) n es 1;
- c) p es 0;
- d) s es 0;
- e) t es 0;
- f) X es CHR^8 ;
- g) R^8 es hidrógeno;
- h) $\text{---}Q\text{---}Y\text{---}$ es $\text{---}CR^9=C\text{---}$;
- i) cada R^9 es hidrógeno;
- j) R^1 es hidrógeno;
- k) R^2 es hidrógeno o alquilloxi C_{1-6} ;

28

53

l) R^3 es hidrógeno;

m) R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

n) R^6 es hidrógeno;

o) Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4);

p) R^{10} o R^{11} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxilo o hidroalquilo C_{1-6} .

Un grupo de compuestos preferidos está formado por aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier sub-grupo de éstos, en los cuales

R^8 es hidrógeno, $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, arilalquiloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, piperazínalquilo sustituido con hidroxilo, hidroalquilo C_{1-6} , hidroalquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , pirrolidinilo sustituido con hidroalquilo C_{1-6} o piperidinilalquilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} (dihidroxilo)alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} (hidroxilo)alquilo C_{1-6} ; R^{17} y R^{18} se seleccionan, cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} o hidroalquilo C_{1-6} ; $-Q \cdots Y <$ es $-CR^9=C<$ y entonces la línea punteada es un enlace, $-CHR^9-CH<$ o $-CHR^9-N<$; R^1 es hidrógeno, heteroarilo, alquiloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido con heteroarilo; R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} o fenilo; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o heteroarilo;

R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo o alquilo C_{1-6} ; cuando p es 1 entonces R^7 es arilalquilo C_{1-6} o hidroxilo; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) y (a-11); cada R^{10} o R^{11} se selecciona, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-6} , nitró, polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , tetrazolalquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo,

54

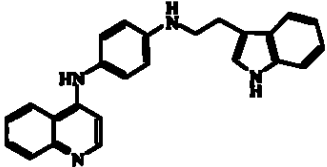
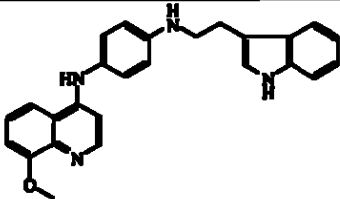
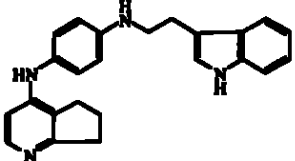
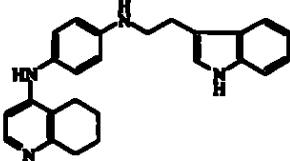
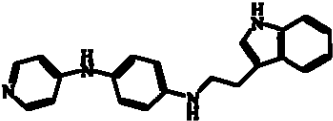
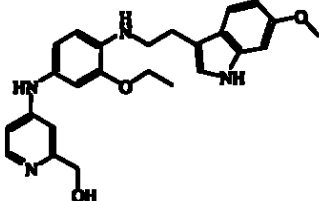
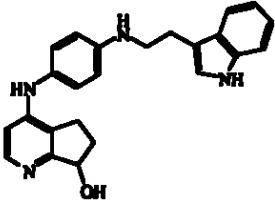
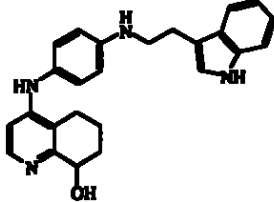
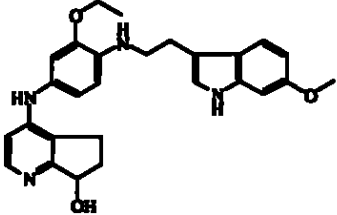
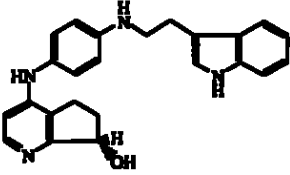
51

58

5

hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^3 es hidrógeno; R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ; R^6 es hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); y R^{10} o R^{11} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxil o hidroxialquilo C_{1-6} .

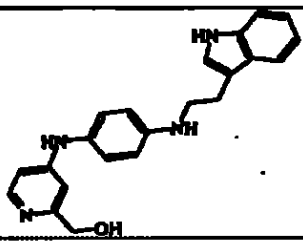
Los compuestos más preferidos son el compuesto No. 1, el compuesto No. 21, el compuesto No. 4, el compuesto No. 5, el compuesto No. 36, el compuesto No. 69, el compuesto No. 110, el compuesto No. 111, el compuesto No. 112, el compuesto No. 229 y el compuesto No. 37.

	
Comp. No. 1; 1,58 HCl	Comp. No. 21
	
Comp. No. 4	Comp. No. 5
	
Comp. No. 36	Comp. No. 69
	
Comp. No. 110	Comp. No. 111
	
Comp. No. 112	Comp. No. 229; (B)

213.198
PLC/elr.

27

56

	
Comp. No. 37	

Los compuestos de fórmula (I), sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico y N-óxidos y sus formas estereoquímicamente isoméricas pueden prepararse de manera convencional. Los materiales de partida y algunos de los intermediarios son compuestos conocidos y se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales como se conoce en general en el arte.

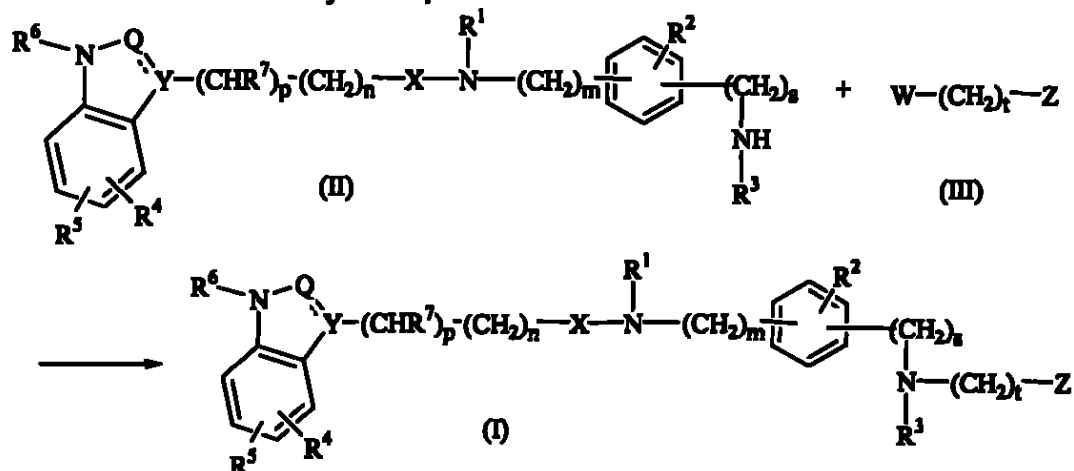
Un número de dichos métodos de preparación se describirán a continuación en mayor detalle. Otros métodos para obtener los compuestos finales de fórmula (I) se describen en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un intermediario de fórmula (III) en el que W es un grupo saliente apropiado tales como, por ejemplo, halo, por ej. fluoro, cloro, bromo o yodo, o un radical sulfonyloxi tal como metilsulfonyloxi, 4-metilfenilsulfonyloxi y similares. La reacción puede realizarse en un solvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, un alcohol, por ej. metanol, etanol, 2-metoxi-etanol, propanol, butanol y similares; un éter, por ej. 4, 4-dioxano, 1,1'-oxibispropano y similares; una cetona, por ej. 4-metil-2-pentanona; o N,N-dimetilformamida, nitrobenzono, acetonitrilo, ácido acético y similares. El agregado de una base apropiada tal como, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo o hidrógeno carbonato, por ej. trietilamina o carbonato de sodio, pueden utilizarse para obtener el ácido que se libera durante el transcurso de la reacción. Una pequeña cantidad de un yoduro de metal apropiado, por ej., yoduro de sodio o potasio puede agregarse para promover la reacción. La agitación

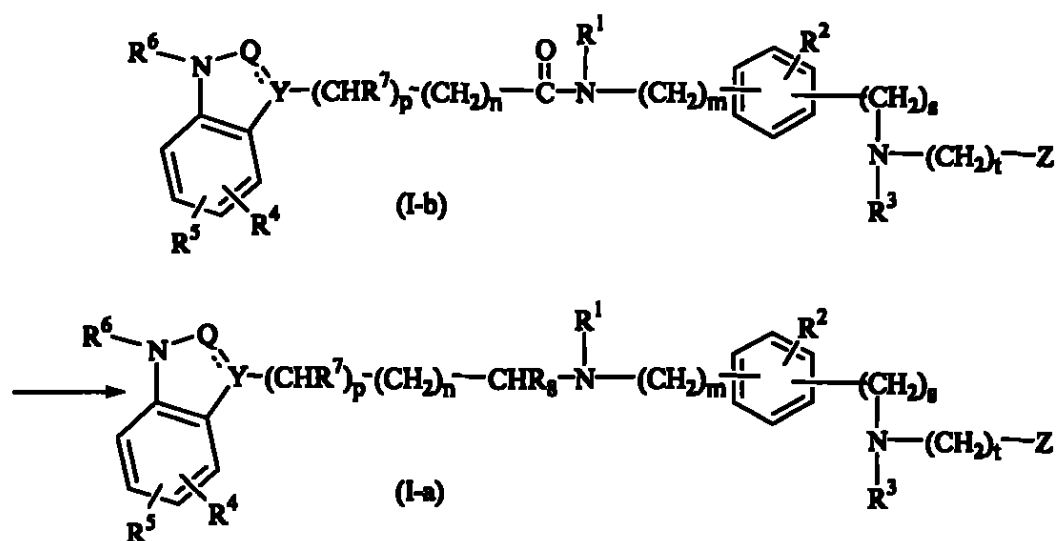
10

57

puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, la reacción puede llevarse a cabo a una mayor temperatura.

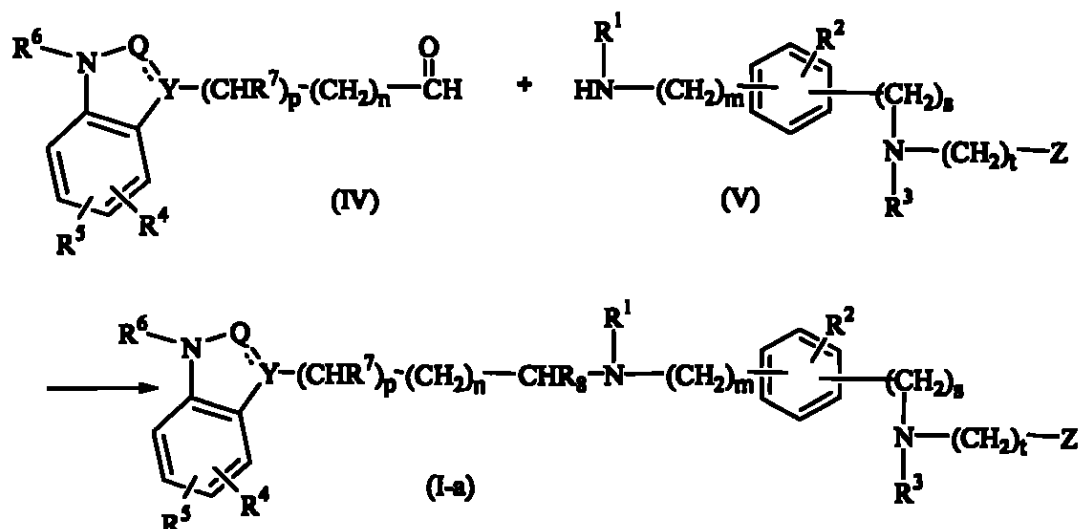


Los compuestos de fórmula (I), en los que X es CH₂, denominados aquí compuestos de fórmula (I-a), pueden prepararse convirtiendo compuestos de fórmula (I) en los cuales X es C(=O), denominados aquí compuestos de fórmula (I-b), haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-b) con hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano.

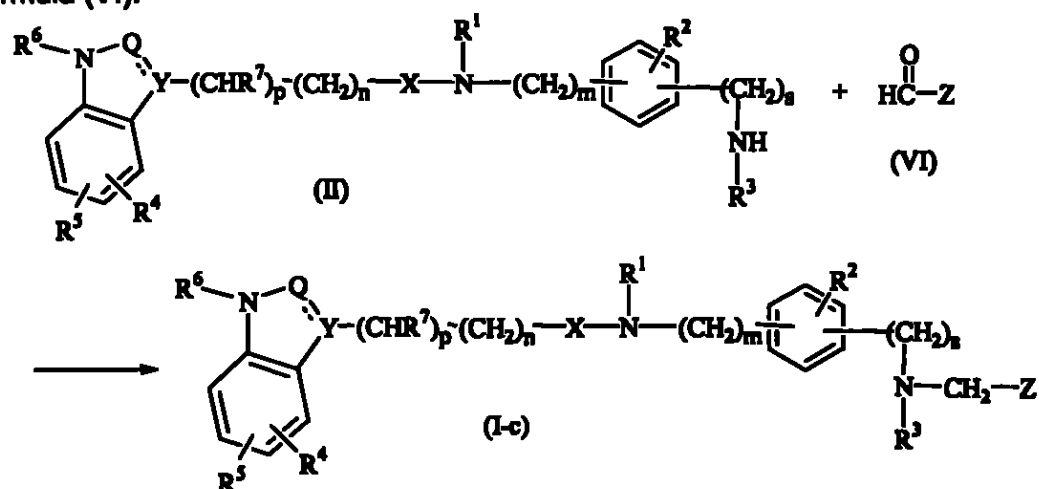


21

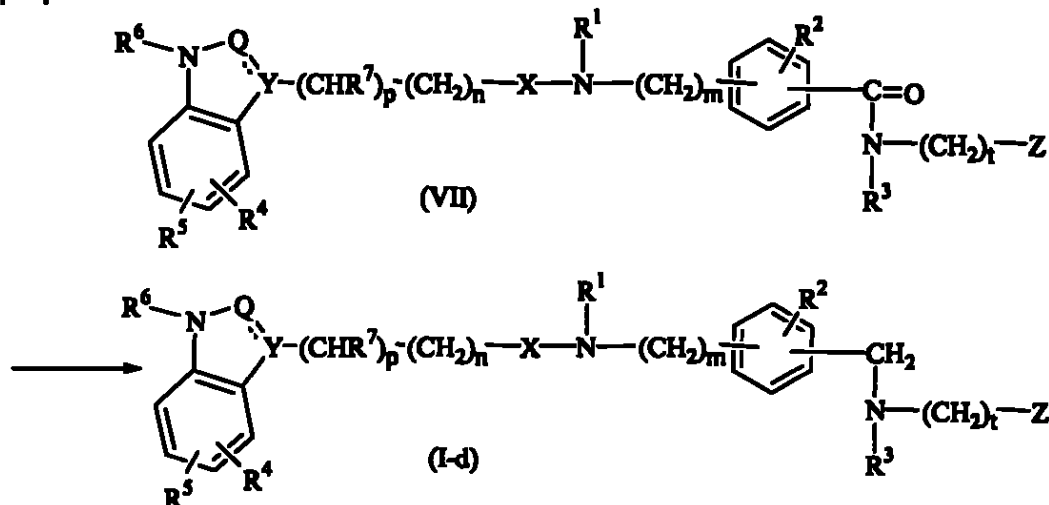
Los compuestos de fórmula (I-a) también pueden prepararse haciendo reaccionar un carboxaldehído apropiado de fórmula (IV), con un Intermediario de fórmula (V), en presencia de un reactivo apropiado, tales como un borohidruro de sodio por ej. tetrahidroborato de sodio o clantotrihidroborato soportado en polímero, en un solvente apropiado, tal como un alcohol por ej., metanol.



De un modo idéntico los compuestos de fórmula (I), en los que t es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-c), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un carboxaldehído apropiado de fórmula (VI).

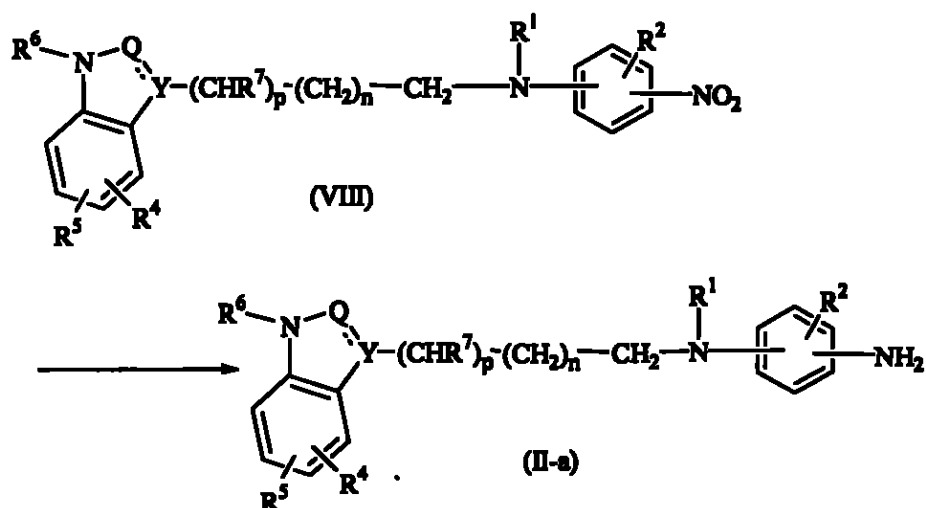


Los compuestos de fórmula (I), en los que s es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-d), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (VII) con hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano.



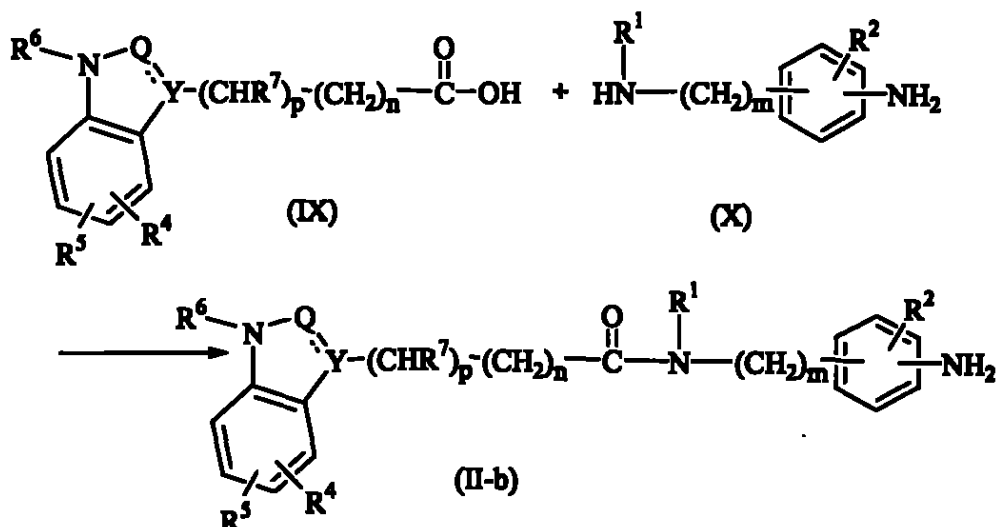
Los compuestos de fórmula (I) y los Intermediarios de fórmula (III) también pueden convertirse en el otro a través de reacciones conocidas en el arte o transformaciones del grupo funcional. Un número de dichas transformaciones ya se describieron aquí con anterioridad. Otros ejemplos son hidrólisis de ésteres carboxílicos al correspondiente ácido carboxílico o alcohol; hidrólisis de amidas a los correspondientes ácidos carboxílicos o aminas; hidrólisis de nitrilos a las correspondientes amidas; los grupos amino sobre el imidazol o fenilo pueden reemplazarse por un hidrógeno mediante reacciones de diazotización conocidas en el arte y posterior reemplazo del grupo diazo por hidrógeno; los alcoholes pueden convertirse en ésteres y éteres; las aminas primarias pueden convertirse en aminas secundarias o terciarias; los dobles enlaces pueden hidrogenarse al correspondiente enlace simple; un radical yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster por inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio apropiado.

Los intermediarios de fórmula (II), en los que X es CH₂, m es 0, s es 0 y R³ es hidrógeno, denominados aquí intermediarios de fórmula (II-a), pueden prepararse a través de una reacción de reducción de nitró a amina comenzando con un Intermediario de fórmula (VIII), en presencia de un catalizador metálico tal como Níquel Raney y un reductor apropiado tal como hidrógeno, en un solvente apropiado tal como metanol o etanol.

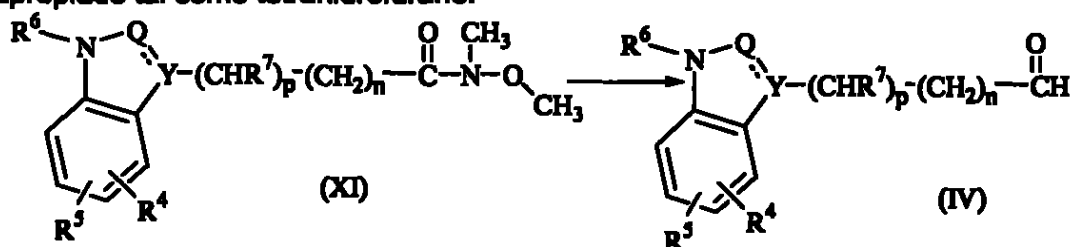


Los Intermediarios de fórmula (II), en los que X es C(=O), s es 0 y R³ es hidrógeno, denominados aquí intermediarios de fórmula (II-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (IX) con un intermediario de fórmula (X) en presencia de reactivos apropiados tales como *N*-(etilcarbonilimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propandiamina monoclóhidrato (EDC) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBT). La reacción puede realizarse en presencia de una base tal como trietilamina, en un solvente apropiado, tal como una mezcla de diclorometano y tetrahidrofurano.

[Handwritten signature]

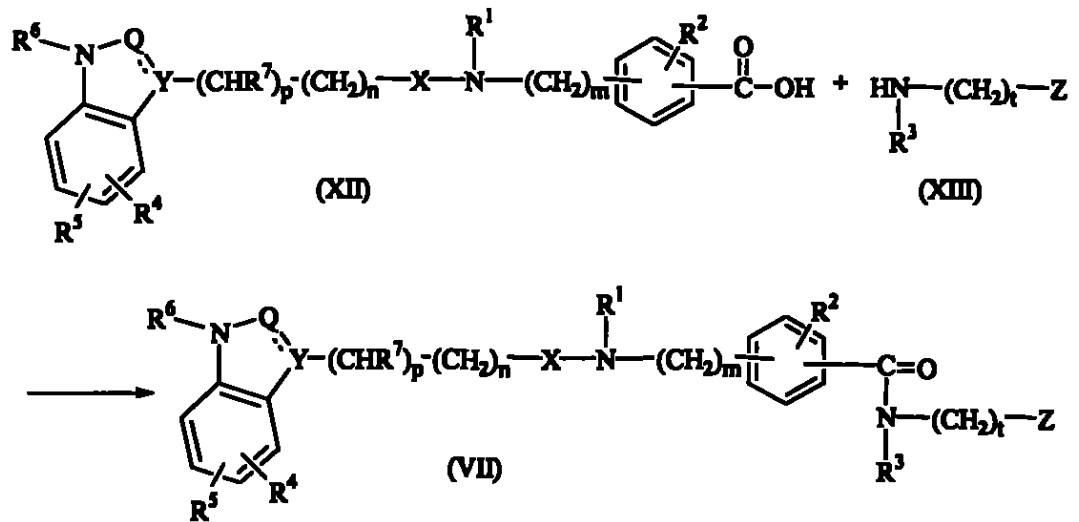


Los intermediarios de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar intermediarios de fórmula (XI) con hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano.

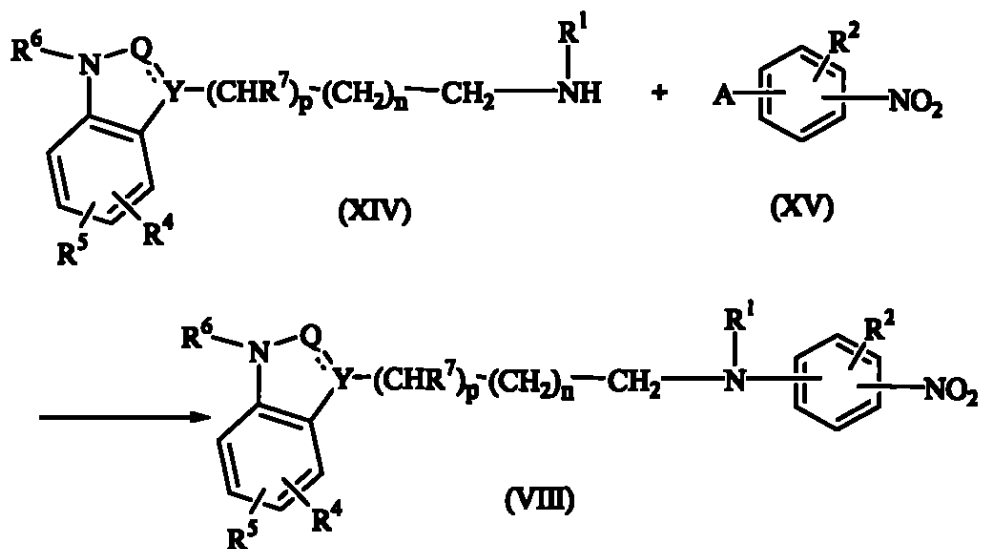


Los intermediarios de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (XII) con un intermediario de fórmula (XIII) en presencia de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y trietilamina en un solvente apropiado tal como acetonitrilo.

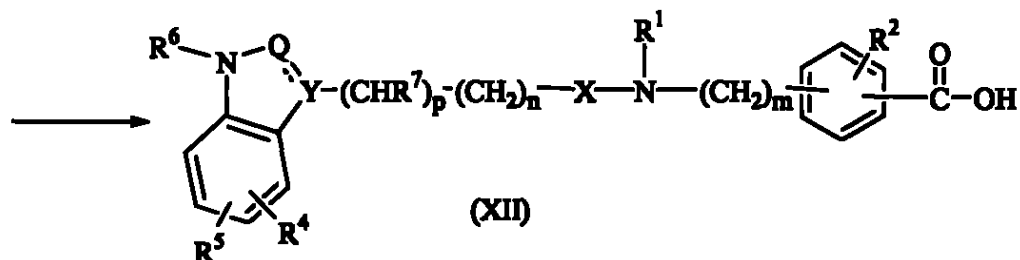
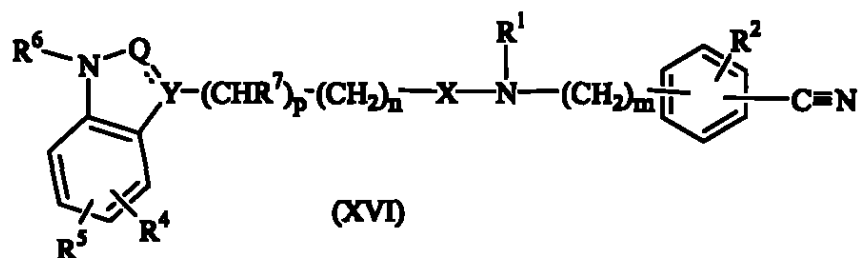
25



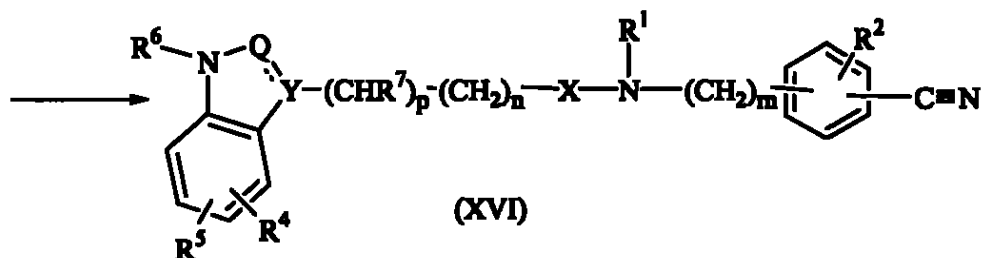
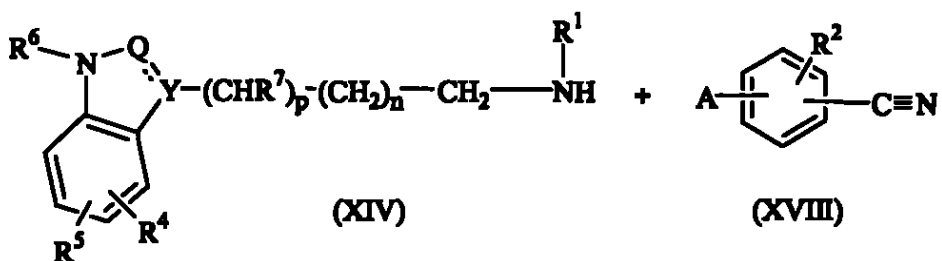
Los Intermediarios de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (XIV) con un intermediario de fórmula (XV), donde A es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ej. fluoro, cloro, bromo o yodo, o alquiloxi C₁₋₆, por ej. metiloxi, en diisopropil etil amina.



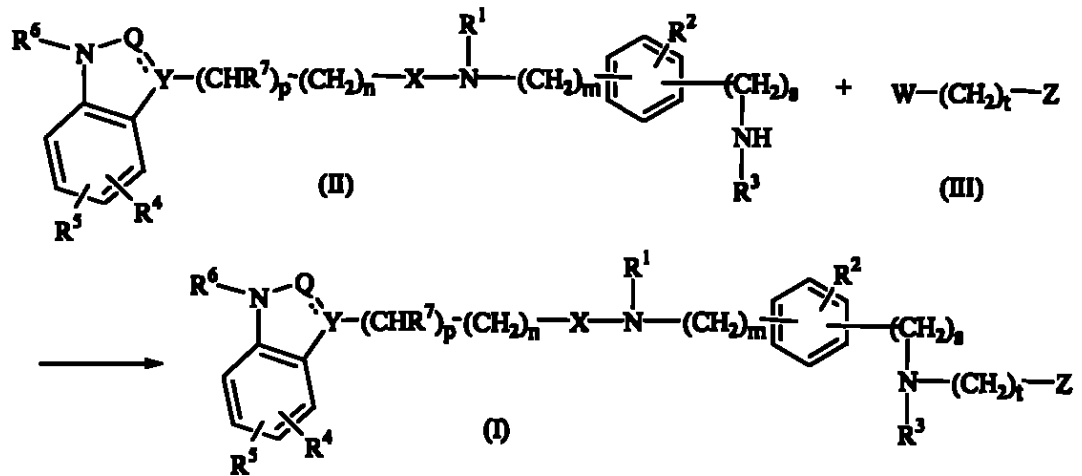
Los Intermediarios de fórmula (XII) pueden prepararse convirtiendo un intermediario de fórmula (XVI) en presencia de hidróxido de sodio y agua, en un solvente apropiado, tal como etanol.



Los intermediarios de fórmula (XVI) pueden prepararse haciendo reaccionar un intermediario de fórmula (XVIII), donde A es como se lo definió con anterioridad, con un intermediario de fórmula (XIV), en un solvente apropiado tal como diisopropil etil amina.



df



Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermediarios pueden tener por lo menos un centro estereogénico en su estructura. Dicho centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S.

Los compuestos de fórmula (I) como se prepararon en los procesos descritos aquí con anterioridad son en general mezclas racémicas de los enantiómeros, que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en el arte. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diasteroméricas por reacción con un ácido quiral apropiado. Dichas formas de sal diasteromérica se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan de ellos con álcali. Un modo alternativo de separar la formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) incluye cromatografía líquida usando una fase fija quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también pueden derivar de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra en forma estereoespecífica. Con preferencia si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán de manera ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

48

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico y sus formas estereoisoméricas tienen propiedades farmacológicas en el sentido que inhiben la interacción entre p53 y MDM2.

El término "MDM2" se usa aquí para indicar una proteína obtenida como resultado de la expresión del gen mdm2. Dentro del significado de este término, MDM2 abarca todas las proteínas codificadas por mdm2, sus mutantes, sus proteínas de empalme alternativas, y sus proteínas fosforiladas. En forma adicional, como se usa aquí, el término "MDM2" incluye análogos de MDM2, por ej. MDMX, conocidos también como MDM4, y homólogos y análogos de MDM2 de otros animales, por ej. el homólogo humano HDM2 o el análogo humano HDMX.

El término "inhibir la interacción" o "inhibidor de la Interacción" se usa aquí para indicar prevención o reducción de la asociación directa o indirecta de una o más moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores; o prevención o reducción de la actividad normal de una o más moléculas, péptidos, proteínas, enzimas o receptores.

El término "inhibidor de la Interacción de p53 con MDM2" o "inhibidor de p53-MDM2" se usa aquí para describir un agente que aumenta la expresión de p53 en el ensayo descrito en C.1. Este aumento puede ser causado por, sin carácter limitativo, uno o más de los siguientes mecanismos de acción:

- Inhibir la interacción entre p53 y MDM2,
- asociación directa con la proteína MDM2 o p53,
- Interacciones con blancos corriente arriba o corriente abajo, por ej. quinasas, o actividades enzimáticas involucradas en la modificación de SUMO o ubiquitinación,
- secuestro o transporte de MDM2 y p53 en diferentes compartimientos celulares,

- modulación de proteínas que se asocian con MDM2, por ejemplo (sin carácter limitativo), p73, E2F-1, Rb, p21waf1 o cip1,
- regulación por disminución o interferencia con la expresión de MDM2 y/o la actividad de MDM2, por ejemplo mediante (sin carácter limitativo) impacto sobre su localización celular, modificación post-traduccional, exportación nuclear o actividad de ubiquitina ligasa,
- estabilización directa o indirecta de la proteína p53, por ej. manteniéndola en su forma estructural funcional, o evitando plegamientos equivocados,
- potenciamiento de la expresión de p53 o expresión de miembros de la familia de p53, por ej. p63 y p73.
- aumento de la actividad de p53, por ejemplo (sin carácter limitativo) potenciando su actividad de transcripción y/o
- aumento de la expresión de genes y proteínas de la vía de señalización de p53, por ejemplo (sin carácter limitativo) p21waf1, cip1, MIC-1 (GDF-15), FIG-3 y ATF-3.

Por consiguiente, la presente invención revela los compuestos de fórmula (I) para usar como medicamento.

Además, la invención se refiere, además, al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado a través de una interacción de p53-MDM2, donde dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I)

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa aquí cubre cualquier tratamiento de una enfermedad y/o afección en un animal, en particular un humano, e incluye: (i) prevenir que ocurra una enfermedad y/o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o afección aunque todavía no ha sido diagnosticado como poseedor de ésta; (ii) inhibir la enfermedad y/o

afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad y/o afección, es decir, causando regresión de la enfermedad y/o afección.

Con el término "un trastorno mediado a través de una interacción p53-MDM2" se abarca cualquier afección no deseada o perjudicial que produce o se produce por la inhibición de la interacción entre la proteína MDM2 y p53 u otras proteínas celulares que inducen la apoptosis, inducen la muerte celular o regulan el ciclo celular.

Esta invención provee, además, un método para tratar un trastorno mediado a través de una interacción de p53-MDM2 a través de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ej. un mamífero (y más particularmente un humano) que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos de la invención pueden tener efectos anti-proliferativos en las células tumorales, incluso si dichas células están desprovistas de p53 funcional. Más particularmente, los compuestos de la invención pueden tener efectos anti-proliferativos en tumores con p53 de tipo salvaje y/o en tumores que sobreexpresan MDM2.

De este modo, esta invención provee, además, un método para inhibir el crecimiento de tumores a través de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ej. un mamífero (y más particularmente un humano) que necesita de dicho tratamiento.

Son ejemplos de tumores que pueden inhibirse, sin carácter limitativo, cáncer de pulmón (por ej. adenocarcinoma e incluso cáncer de pulmón no microcítico), cánceres de páncreas (por ej. carcinoma pancreático tal como, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ej. carcinomas colorectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y

adenoma de colon), cáncer esofágico, carcinoma escamoso oral, carcinoma de lengua, carcinoma gástrico, cáncer nasofaríngeo, tumores hematopoyéticos de línea linfóide (por ej. leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemia mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (A ML)), cáncer foliular tiroide, síndrome mielodisplásico (MDS), tumores de origen mesenquimal (por ej. fibrosarcomas y rhabdiosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, tumores cerebrales, gliomas, tumores benignos de la piel (por ej. queratoacantomas), carcinoma de mama (por ej. cáncer de mama en estado avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovarios, carcinoma cervical, carcinoma de endometrio, carcinoma de vesícula, cáncer de próstata, incluyendo la enfermedad en estado avanzado, cánceres testiculares, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, y carcinoma epidérmico.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para el tratamiento y prevención de afecciones inflamatorias.

De este modo, esta invención provee, además, un método para el tratamiento y prevención de afecciones inflamatorias a través de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ej. un mamífero (y más particularmente un humano) que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y afecciones autoinmunes. Con el término "enfermedades autoinmunes" se abarca cualquier enfermedad en la cual el sistema inmunológico de un animal reacciona de manera adversa a un auto-antígeno. Con el término "auto-antígeno" se abarca cualquier antígeno que normalmente se encuentra en el cuerpo del animal. Las enfermedades autoinmunes representativas incluyen sin carácter limitativo: tiroiditis de

Hashimoto, enfermedad de Grave, esclerosis múltiple, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes mellitus insulina-dependiente, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), dermatomiositis, enfermedad de Crohn, granulomatosis de Wegener, Enfermedad de la Membrana Base Anti-Glomerular, Síndrome Antifosfolípido, Dermatitis Herpetiforme 25, Encefalomiелitis Alérgica, Glomerulonefritis, Glomerulonefritis Membranosa, Síndrome del Buen Pastor, Lambert-Eaton, Síndrome Másténico, Miastenia Grave, Pénfigoide Buloso, Políndocrinopatías, Enfermedad de Reiter, y Síndrome de Stiff-Man.

De este modo, esta invención provee, además, un método para el tratamiento de enfermedades y afecciones autoinmunes y el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas mal plegadas o de conformación inestable a través de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ej. un mamífero (y más particularmente un humano) que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas mal plegadas o de conformación inestable.

Son ejemplos de enfermedades asociadas con proteínas mal plegadas o de conformación inestable incluyen sin carácter limitativo: fibrosis quística (CFTR), síndrome de Marfan (fibrilina), Esclerosis lateral amiotrófica (superóxido dismutasa), escorbuto (colágeno), enfermedad urinaria de la miel de arce (complejo alfa-cetoácido deshidrogenasa), osteogénesis imperfecta (procolágeno tipo 1 pro-alfa), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (prion), enfermedad de Alzheimer (beta-amiloide), amiloidosis familiar (Iisozima), cataratas (cristalinos), hipercolesterolemia familiar (receptor de LDL), deficiencia de α 1 - antitripsina,

enfermedad de Tay-Sachs (beta-hexosaminidasa), retinitis pigmentosa (rodopsina), y leprechaunismo (receptor de insulina).

De este modo, esta invención provee, además, un método para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas mal dobladas o de conformación inestable a través de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ej. un mamífero (y más particularmente un humano) que necesita de dicho tratamiento.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos de la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto particular, en forma de sal de adición con ácido o base, como componente activo se combina en una mezcla íntima con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran de manera deseable en forma de dosificación unitaria apropiada, con preferencia, para administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso

obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo usualmente comprende agua estéril, por lo menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, para ayudar en la solubilidad por ejemplo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y glucosa. Además pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones apropiadas para administración percutánea, el vehículo comprende de manera opcional un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante apropiado, combinado de manera opcional con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no causen un efecto perjudicial significativo para la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varios modos, por ej., como parche transdérmico, como aplicación a un sitio específico o como ungüento. Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la administración. Forma de dosificación unitaria, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se refiere aquí a unidades físicamente individuales como dosis unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de componente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria los comprimidos (Incluyendo comprimidos rasurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas, cucharas y similares, y sus múltiples variaciones.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas con anterioridad en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la administración. Forma de dosificación unitaria, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se refiere aquí a unidades físicamente individuales como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de componente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Son ejemplos de dichas formas de dosificación unitaria los comprimidos (Incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharitas, cucharas y similares, y sus múltiples variaciones.

El compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para inhibir la interacción entre MDM2 y p53 u otras proteínas celulares que inducen la apoptosis, inducen la muerte celular o regulan el ciclo de las células.

El potencial oncogénico de MDM2 no solo se determina por su capacidad de suprimir p53, sino también su capacidad de regular otras proteínas supresoras de tumores, por ej. la proteína de retinoblastoma pRb y el factor de transcripción de E2F1 estrechamente asociado.

De este modo, el compuesto de la invención se administra en una cantidad suficiente para modular la interacción entre MDM2 y los factores de transcripción de E2F.

Aquellos expertos en el arte podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de prueba presentados a continuación. En general se contempla que una cantidad terapéuticamente efectiva sería desde 0,005 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal, y en particular desde 0,005 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal. Puede resultar apropiado administrar la dosis requerida como única sub-dosis, o dos, tres, cuatro o más sub-dosis en

intervalos apropiados durante el día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, que contienen 0,5 a 500 mg, y en particular 10 mg a 500 mg de componente activo por forma de dosificación unitaria.

Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un inhibidor de p53-MDM2 con otro agente antineoplásico, especialmente para usar como un medicamento, más específicamente en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención pueden emplearse de manera ventajosa en combinación con uno o más agentes medicinales apropiados, más en particular, con otros agentes antineoplásicos. Son ejemplos de agentes antineoplásicos:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo irinotecan o topotecan;
- inhibidores de la topoisomerasa II tales como derivados anti-tumorales de podofilotoxina, por ejemplo etopósido o tenipósido;
- alcaloides vinca anti-tumorales, por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados nucleosídicos anti-tumorales, por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;
- agentes de alquilación tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina;

- derivados anti-tumorales de antraciclina por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- anticuerpos de HER2 por ejemplo trastuzumab;
- antagonistas del receptor estrogénico o moduladores selectivos del receptor de estrógenos por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo acutano;
- inhibidores de ADN metil transferasa, por ejemplo azacitidina;
- inhibidores de quinasas, por ejemplo flavopiridol, mesilato de Imatinib o gefitinib;
- inhibidores de farnesiltransferasa;
- Inhibidores de HDAC;
- otros inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma, por ejemplo Velcade; o
- Yondelis.

El término "compuesto de coordinación de platino" se usa aquí para denotar cualquier compuesto de coordinación del platino que inhibe el crecimiento de células tumorales que provee platino en forma de ion.

El término "compuestos de taxano" indica una clase de compuestos que tienen un sistema anular taxano y está relacionado con o deriva de extractos de ciertas especies de árboles de tejo (Taxus).

El término "inhibidores de topoisomerasa" se usa para indicar enzimas que son capaces de alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son críticas

75

para las funciones celulares importantes y la proliferación celular. Hay dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, es decir tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de peso molecular aproximadamente 100.000. La enzima se une al ADN e introduce una ruptura transitoria de hebra simple, desenvuelve la doble hélice (o le permite desenvolverse) y posteriormente re-sella la ruptura antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que incluye la inducción de rupturas de hebra de ADN o la formación de radicales libres.

El término "compuestos de camptotecina" se usa para indicar compuestos que están relacionados con o derivan del compuesto camptotecina progenitor, que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y el árbol hindú *Nothapodytes foetida*.

El término "compuestos de podofilotoxina" se usa para indicar compuestos que están relacionados con o derivan de la podofilotoxina progenitora, que se extrae de la planta mandrágora.

El término "vinca alcaloides anti-tumorales" se usa para indicar compuestos que están relacionados con o derivan de extractos de la planta pervinca de Madagascar (*Vinca rosea*).

El término "agentes alquilantes" abarca un grupo diverso que tiene la característica común de que tienen la capacidad de contribuir, en condiciones fisiológicas, con los grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como el ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes, tales como mostazas nitrogenadas y nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* luego de reacciones degradativas complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que perturban los mecanismos fundamentales involucrados con la proliferación celular en la síntesis particular del ADN y la

76

división celular. La capacidad de los agentes alquilantes de interferir con la función y la integridad del ADN en los tejidos de proliferación rápida provee la base de sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

El término "derivados de antraciclina anti-tumoral" comprende antibióticos obtenidos del hongo *Strep. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura anular de tetraciclina con un azúcar usual, la daunosamina, unida por enlace glicosídico.

La amplificación de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) en carcinomas de mama primarios se ha correlacionado con un pronóstico clínico pobre para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo de IgG1 kappa monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante altamente purificado que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor de HER2.

Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógenos y el crecimiento de estos tumores puede estimularse a través de los estrógenos. Los términos "antagonistas del receptor de estrógenos" y "moduladores selectivos del receptor de estrógenos" se usan para indicar inhibidores competitivos del estradiol que se unen al receptor de estrógenos (RE). Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, cuando se unen al RE, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, modulando su unión al elemento que responde al estrógeno (ERE) sobre el ADN.

En mujeres post-menopáusicas, la fuente principal de estrógenos en circulación es a partir de la conversión de andrógenos adrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrona y estradiol) a través de la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La falta de estrógenos a través de la inhibición o inactivación de la aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo

para algunas pacientes post-menopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

El término "agente antiestrogénico" se usa aquí para incluir no sólo antagonistas del receptor de estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos sino también inhibidores de aromatasa como se trató con anterioridad.

El término "agentes de diferenciación" abarca compuestos que pueden, de varias maneras, inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides desempeñan una función importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. Los agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos al inhibir el catabolismo de los ácidos retinoicos mediado por el citocromo P450.

Los cambios de metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación con los promotores de genes seleccionados se asocia usualmente con la inactivación de los genes involucrados. El término "inhibidores de ADN metil transferasa" se usa para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de la ADN metil transferasa y la reactivación de la expresión del gen supresor de tumores.

El término "inhibidores de quinasas" comprende potentes inhibidores de quinasas que están involucrados en la progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis).

El término "inhibidores de farnesiltransferasa" se usa para indicar compuestos que fueron diseñados para prevenir la farnesilación de las proteínas Ras y otras proteínas intracelulares. Se ha demostrado que tienen efecto sobre la proliferación y la supervivencia de células malignas.

El término "inhibidor de histona desacetilasa" se usa para identificar un compuesto, que es capaz de interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su

78

actividad, más particularmente su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de la histona desacetilasa se refiere a reducir la capacidad de una histona desacetilasa de eliminar un grupo acetilo de una histona.

El término "otros inhibidores de la vía de ubiquitina-proteasoma" se usa para identificar compuestos que inhiben la destrucción específica de las proteínas celulares en el proteasoma, incluyendo las proteínas reguladoras del ciclo celular.

Como se indicó con anterioridad, los compuestos de la presente invención también tienen aplicaciones terapéuticas en la sensibilización de las células tumorales para quimioterapia y radioterapia.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse como "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador" o pueden darse en combinación con otro "radiosensibilizador" y/o "quimiosensibilizador".

El término "radiosensibilizador", como se usa aquí, se define como una molécula, con preferencia una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente efectivas para aumentar la sensibilidad de las células a radiación ionizante y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con radiación ionizante.

El término "quimiosensibilizador", como se usa aquí, se define como una molécula, con preferencia una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente efectivas para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o promover el tratamiento de enfermedades que son tratables con agentes quimioterapéuticos.

En la literatura se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores, incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ej., compuestos de 2-nitroimidazol, y compuestos de dióxido de benzotriazina) que imitan al oxígeno o se comportan alternativamente como agentes bio-reductores en la hipoxia; los radiosensibilizadores de células no

12

hipóxicas (por ej., pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y con preferencia incorporarse en el ADN de células cancerígenas y promover de este modo la ruptura de las moléculas de ADN inducida por radiación y/o evitar los mecanismos de reparación de ADN normal; y ha surgido la hipótesis de varios otros mecanismos potenciales de acción para los radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades.

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores en conjunción con radiación de rayos X. Son ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X, sin carácter limitativo, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mltomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiurea, cisplatino y sus análogos y derivados terapéuticamente efectivos.

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, sin carácter limitativo: derivados de hematoporfirina, Fotofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feoborbide-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y los análogos y derivados terapéuticamente efectivos de los anteriores.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de otros compuestos, incluyendo sin carácter limitativo: compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores en células blanco; compuestos que controlan el flujo de productos terapéuticos, nutrientes, y/u oxígeno a las células blanco; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional; u

otros compuestos efectivos desde el punto de vista terapéutico para tratar el cáncer u otra enfermedad.

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse en conjunción con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos adicionales, incluyendo sin carácter limitativo: compuestos que promueven la incorporación de quimiosensibilizadores a las células blanco; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células blanco; agentes quimioterapéuticos que actúan sobre el tumor u otros compuestos efectivos desde el punto de vista terapéutico para tratar el cáncer u otra enfermedad.

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir el otro agente medicinal y el inhibidor de p53-MDM pueden formularse en varias formas farmacéuticas con fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

La presente invención por lo tanto se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el otro agente medicinal y el inhibidor de p53-MDM junto con uno o más vehículos farmacéuticos.

La presente invención se refiere, además, al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere, además, a un producto que contiene como primer componente activo un inhibidor de p53-MDM2 de acuerdo con la invención y como segundo componente activo un agente antineoplásico, como preparación combinada para uso simultáneo, separado o en secuencia en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.

El otro agente medicinal e inhibidor de p53-MDM2 pueden administrarse en forma simultánea (por ej. en composiciones separadas o unitarias) o en forma secuencial en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y un modo que es suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y el orden de administración preferidos y las respectivas cantidades y regímenes de dosificación para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular y del inhibidor de p53-MDM2 administrado, su vía de administración, el tumor tratado en particular y el huésped tratado en particular. El método óptimo y el orden de administración y las cantidades de dosificación pueden determinarlas ampliamente las personas con experiencia en el arte usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta aquí.

El compuesto de coordinación de platino se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 1 hasta 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 50 hasta 400 mg/m^2 , en particular para cisplatino en un régimen de administración de aproximadamente 75 mg/m^2 y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 50 hasta 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo 75 hasta 250 mg/m^2 , en particular para paclitaxel en un régimen de administración de aproximadamente 175 hasta 250 mg/m^2 y para docetaxel en aproximadamente 75 hasta 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 0,1 hasta 400 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de

área de superficie corporal, por ejemplo 1 hasta 300 mg/m², en particular para irinotecan en un régimen de administración de aproximadamente 100 hasta 350 mg/m² y para topotecan en aproximadamente 1 hasta 2 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado anti-tumoral de podofilotoxina se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 30 hasta 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo 50 hasta 250 mg/m², en particular para etopósido en un régimen de administración de aproximadamente 35 hasta 100 mg/m² y para tenipósido en aproximadamente 50 hasta 250 mg/m² por curso de tratamiento.

El compuesto anti-tumoral alcaloide vinca se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 2 hasta 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, en particular para vinblastina en un régimen de administración de aproximadamente 3 hasta 12 mg/m², para vincristina en un régimen de administración de aproximadamente 1 hasta 2 mg/m², y para vinorelbina en un régimen de administración de aproximadamente 10 hasta 30 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado nucleosídico anti-tumoral se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 200 hasta 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo 700 hasta 1500 mg/m², en particular para 5-FU en un régimen de administración de 200 hasta 500 mg/m², para gemcitabina en un régimen de administración de aproximadamente 800 hasta 1200 mg/m² y para capecitabina en aproximadamente 1000 hasta 2500 mg/m² por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza nitrogenada o nitrosourea se administran de manera ventajosa en un régimen de administración de 100 hasta 500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo

120 hasta 200 mg/m², en particular para ciclofosfamida en un régimen de administración de aproximadamente 100 hasta 500 mg/m², para clorambucil en un régimen de administración de aproximadamente 0,1 hasta 0,2 mg/kg, para carmustina en un régimen de administración de aproximadamente 150 hasta 200 mg/m², y para lomustina en un régimen de administración de aproximadamente 100 hasta 150 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado anti-tumoral de antraciclina se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 10 hasta 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo 15 hasta 60 mg/m², en particular para doxorubicina en un régimen de administración de aproximadamente 40 hasta 75 mg/m², para daunorubicina en un régimen de administración de aproximadamente 25 hasta 45mg/m², y para idarubicina en un régimen de administración de aproximadamente 10 hasta 15 mg/m² por curso de tratamiento.

El Trastuzumab se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de 1 hasta 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, en particular 2 hasta 4mg/m² por transcurso de tratamiento.

El agente antiestrogénico se administra de manera ventajosa en un régimen de administración de aproximadamente 1 hasta 100 mg por día dependiendo del agente particular y la afección tratada. El Tamoxifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de 5 hasta 50 mg, con preferencia 10 hasta 20 mg dos veces por día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El Toremifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de aproximadamente 60 mg una vez por día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El Anastrozol se administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de aproximadamente 1 mg una vez por día. El Droloxifeno se

administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de aproximadamente 20-100 mg una vez por día. El Raloxifeno se administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de aproximadamente 60 mg una vez por día. El Exemestano se administra de manera ventajosa por vía oral en un régimen de administración de aproximadamente 25 mg una vez por día.

Estas formas de dosificación pueden administrarse por ejemplo una, dos o más veces por curso de tratamiento, que pueden repetirse, por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

Los compuestos de fórmula (I), las sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista terapéutico y sus formas estereoisoméricas pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas en el sentido que se pueden usar para detectar o identificar una interacción p53-MDM2 en una muestra biológica que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto marcado y/o p53 y/o MDM2 y/u otras moléculas, péptidos, enzimas o receptores.

Los métodos de detección o identificación pueden usar compuestos que están marcados con agentes marcadores tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, etc. Los ejemplos de radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas usualmente se hacen detectables por conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez cataliza una reacción detectable. Ejemplos de éstas incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa, malato deshidrogenasa, con preferencia peroxidasa de rábano. Las sustancias luminiscentes incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, acurina y luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal y líquidos corporales. Son ejemplos de líquidos corporales el líquido cefalorraquídeo, la sangre, el plasma, el suero, la orina, el esputo, la saliva y similares.



35

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

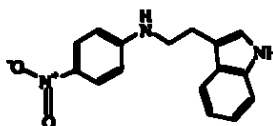
Parte experimental

De aquí en adelante, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como diisopropil éter, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "EtOH" se define como etanol, "EDC" se define como *N*-(etilcarbonimidil)-*N,N*-dimetil-1,3-propandiamina, monodlorhidrato, "MeOH" se define como metanol, "THF" se define como tetrahidrofurano., "HOBt" se define como 1-hidroxibenzotriazol.

A. Preparación de los compuestos intermedarios

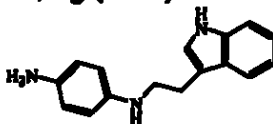
Ejemplo A1

a) Preparación del intermediario 1



Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-benceno (0,0142 mol), 1*H*-indol-3-etanamina (0,0129 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)- 2-propanamina (0,032 mol) se agitó a 210°C durante 18 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente, y se decantó. El residuo se tomó en acetonitrilo/agua. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó, produciendo 2,3 g (64%) de Intermediario 1.

b) Preparación del intermediario 2

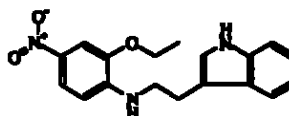


Una mezcla del Intermediario 1 (0,0078 mol) y Níquel Raney (2,2 g) en EtOH (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 horas a una presión de 300 kPa (300 kPa (3 bar)), luego se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado. El residuo se tomó en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 1,88 g (95%) de intermediario 2.

Ejemplo A2

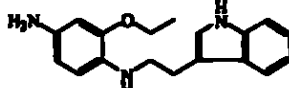
1

a) Preparación del intermediario 3



Una mezcla de 2-etoxi-1-metoxi-4-nitro-benceno (0,009 mol), 1H-indol-3-etanamina (0,009 mol) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0228 mol) se agitó a 210°C durante 24 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente, se tomó en DCM/MeOH y se secó. El residuo se tomó en DCM (algo) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm) (eluyente: ciclohexano/DCM 30/70). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,6g (20%) de intermediario 3.

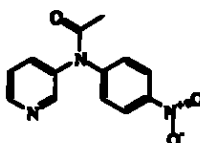
b) Preparación del intermediario 4



Una mezcla del intermediario 3 (0,002 mol) y H₂/Níquel Raney (0,6 g) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos a una presión de 300 kPa (300 kPa (3 bar)), luego se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado. El residuo se tomó en DCM/MeOH (algo), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente, produciendo 0,45g (83%) de intermediario 4.

Ejemplo A3

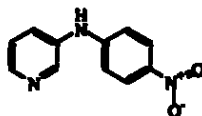
a) Preparación del Intermediario 5



Una mezcla de N-3-piridinil-acetamida (0,038 mol), 1-fluoro-4-nitro-benceno (0,05 mol), cloruro de cobre (I) (0,0038 mol) y carbonato de potasio (0,076 mol) en xileno (60 ml) se agitó y se refluxó durante 18 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua. La mezcla se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM. Se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1).

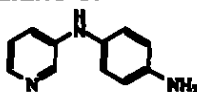
Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 6,4g (65%) de Intermediario 5.

b) Preparación del intermediario 6



Se agregó hidróxido de sodio (concentrado) (10 ml) a Una mezcla del intermediario 5 (0,025 mol) en EtOH (80 ml). La mezcla se agitó y se refluxó durante 2 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos luego se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (70-200 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 100/0 hasta 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 1,5 g (28%) de Intermediario 6.

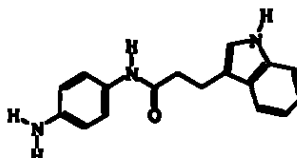
c) Preparación del intermediario 7



Una mezcla del intermediario 6 (0,007 mol) y Níquel Raney (1,5 g) en MeOH (30 ml) y THF (10 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora a una presión de 300 kPa (300 kPa (3 bar)), luego se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado. El residuo se tomó en DCM. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 1,2g (92%) de intermediario 7.

Ejemplo A4

Preparación del intermediario 8

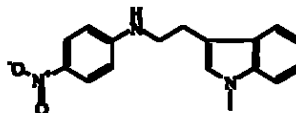


Se agregaron ácido 1*H*-indol-3-propanolco (0,0264 mol) luego 1-hidroxibenzotriazol (0,0344 mol) luego *N*-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanediamina, monoclóhidrato (=EDCI) (0,0344 mol) a una mezcla de 1,4-bencenodiamina (0,137 mol) en THF (200 ml) y DCM (200 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en agua y se

extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 1,75 g (24%) de Intermediario 8.

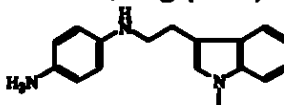
Ejemplo A5

a) Preparación del Intermediario 9



Una mezcla de 1-fluoro-4-nitro-benceno (0,0025 mol), 1-metil-1H-indol-3-etanamina (0,0023 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0057 mol) se agitó a 200°C durante 2 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregaron agua y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (0,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM 100). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,45 g) se tomó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,33 g (66%) de Intermediario 9.

b) Preparación del intermediario



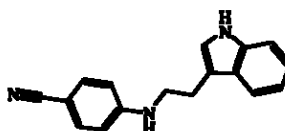
10

Una mezcla del Intermediario 9 (0,0011 mol) y Niquel Raney (0,4 g) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora a una presión de 300 kPa (3 bar), luego se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado. El residuo se tomó en DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 0,305 g (97%) de Intermediario 10.

Ejemplo A6

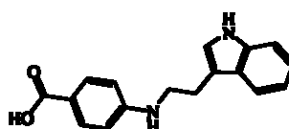
a) Preparación del Intermediario

11



Una mezcla de 4-fluoro-benzonitrilo (0,071 mol), 1H-indol-3-etanamina (0,071 mol) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,1775 mol) se agitó a 210°C durante 16 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente y se tomó en DCM/MeOH. La fase orgánica se lavó con HCl 3N, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se tomó en dietil éter/acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 8,07g (43%) de Intermediario 11, punto de fusión 144°C.

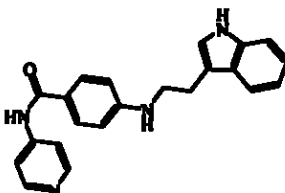
b) Preparación del Intermediario 12



Una mezcla del intermediario 11 (0,0115 mol) e hidróxido de sodio (0,17 mol) en EtOH (50 ml) y agua (50 ml) se agitó y se refluxó durante 18 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el solvente. El residuo se tomó en hidróxido de sodio 3N. La fase acuosa se lavó con DCM y se acidificó hasta que se obtuvo un pH 5. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 1,06g (35%) de intermediario 12, punto de fusión 225°C.

c) Preparación del Intermediario

13

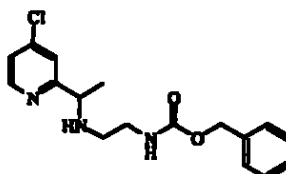


Una mezcla del intermediario 12 (0,0037 mol), 4-piridinamina (0,0037 mol), 2-cloro-1-metil-piridinio, yoduro (0,0113 mol) y trietilamina (0,015 mol) en acetonitrilo (100 ml) se agitó y se refluxó durante 90 minutos, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el solvente. El residuo se tomó en DCM/MeOH. La fase orgánica se lavó con carbonato de potasio al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente hasta sequedad. El residuo se purificó

por cromatografía flash sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 95/5/0,1). Se recolectaron dos fracciones y se evaporó el solvente, produciendo 0,08 g de F1 y 0,08 g de F2. F1 se cristalizó a partir de dietil éter/acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó, produciendo un primer lote de 0,032 g (2,4%) de Intermediario 13. F2 y la fase madre se combinaron y se cristalizaron a partir de dietil éter/acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó, produciendo un segundo lote de 0,105 g (10%) de Intermediario 13, punto de fusión 200°C .

Ejemplo A7

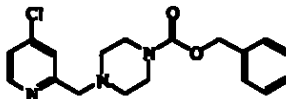
Preparación del intermediario 14



Seguó un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (227 mg, 0,0015 mol) y con el agregado de trietilamina (0,22 ml). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 256 mg (52%) de intermediario 14 como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo A8

Preparación del Intermediario 15

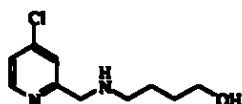


Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 1-piperazincarboxilato de bencilo (1,3 ml, 0,0069 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (500 mg, 0,0034 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 840 mg (70%) de intermediario 15 como un aceite naranja.

[Handwritten signature]

Ejemplo A9

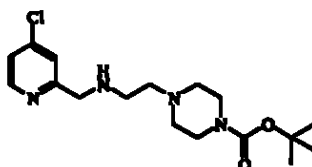
Preparación del Intermediario 16



Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 4-amino-butan-1-ol (310 mg, 0,0021 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 55 mg (17%) de Intermediario 16 como un aceite amarillo.

Ejemplo A10

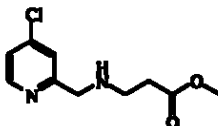
Preparación del Intermediario 17



Se siguió un procedimiento similar al del método 5 (ver Ejemplo A22/34), comenzando con ter-butil éster del ácido 4-(2-amino-etil)-piperazin-1-carboxílico (579 mg, 0,0025 mol) y 4-cloro-2-piridincarboxaldehído (325 mg, 0,0023 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 425 mg (53%) de intermediario 17 como un aceite amarillo.

Ejemplo A11

Preparación del Intermediario 18

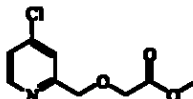


Se siguió un procedimiento similar al del método 5 (ver Ejemplo A22/34), comenzando con metil éster del ácido 3-amino-propiónico, clorhidrato (351 mg, 0,0025 mol) y 4-cloro-2-piridincarboxaldehído (325 mg, 0,0023 mol) y con el agregado de trietilamina (0,35 ml, 0,0025 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m)

(eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 160 mg (30%) de intermediario 18 como un aceite amarillo.

Ejemplo A12

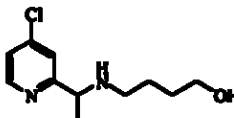
Preparación del Intermediario 19



Se siguió un procedimiento similar al del método 3 (ver Ejemplo A22/20), comenzando con metil éster del ácido bromo-acético (0,26 ml, 0,0021 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: AcOEt/ciclohexano 60/40). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 170 mg (38%) de Intermediario 19 como un aceite amarillo.

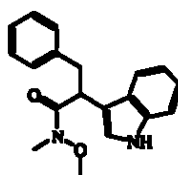
Ejemplo A13

Preparación del Intermediario 20

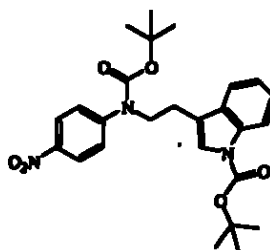


Método 6

Se agregó 4-Amino-1-butanol (0,13 ml, 0,0014 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (200 mg, 0,0013 mol), ácido *para*-toluensulfónico (123 mg, 0,00065 mol), y tamices moleculares de 3Å en MeOH (4 ml). La mezcla se agitó 6 horas a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C, y se agregó borohidruro de sodio (98 mg, 0,0026 mol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminaron los tamices moleculares por filtración, y la mezcla se vertió en agua y se evaporó el solvente. La fase acuosa se alcalinizó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno, y se extrajo 3 veces con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 269 mg (91%) de Intermediario 20 como un aceite amarillo.

Ejemplo A14**Preparación del intermediario 21.**

Una mezcla de ácido α -(fenilmetil)- 1H-indol-3-acético (94 mg, 0,00035 mol) y 1,1 carbonildiimidazol (59 mg, 0,00036 mol, agregado en porciones) en DCM (1 ml) se agitó 3 horas a temperatura ambiente bajo argón. Se agregó clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (36 mg, 0,00037 mol), y la mezcla se agitó 3 more horas a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C, luego se vertió en agua. se ajustó el pH hasta 10 con una solución 4N de hidróxido de sodio, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución 3N de ácido clorhídrico, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 52 mg (47%) de intermediario 21.

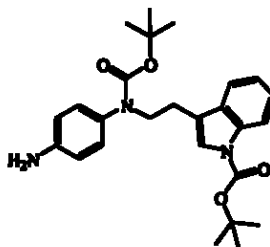
Ejemplo A15**a) Preparación del Intermediario****22**

A una solución de Intermediario 1 (3,0 g, 0,011 mol) en DCM (130 ml), se agregó 4-dimetilaminopiridina (261 mg, 0,0021 mol) y di-ter-butildicarbonato (14,0 g, 0,064 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó por el agregado de agua y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 10/90 hasta 20/80). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 4,65 g (90%) de intermediario 22 como un sólido amarillo.

b) Preparación del Intermediario

23

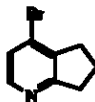


Se agregó Níquel Raney (3 g) a una solución de Intermediario 22 (4,7 g, 0,0097 mol) en etanol (15 ml) y THF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo 101,3 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 16 horas. Para completar la reacción, se agregó Níquel Raney (1 g) y la mezcla se agitó bajo 101,3 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 4 horas más. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 10/90 hasta 20/80). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 4,0 g (92%) de intermediario 23 como una espuma amarilla.

Ejemplo A16

a) Preparación del Intermediario

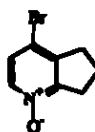
24



Se agregaron gota a gota bromo (0,0104 mol) luego una solución de nitrito de sodio (0,0362 mol) en agua (3 ml) a -10°C a una mezcla de 6,7-dihidro-5H-1-piridin-4-amina (0,0112 mol) en bromuro de hidrógeno acuoso (48%) (5 ml). La mezcla se llevó nuevamente hasta 20°C. Se agregó hielo. La mezcla se alcalinizó con hidróxido de sodio concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo: 2 g (90%) de intermediario 24 .

b) Preparación del intermediario

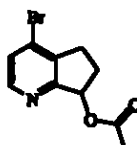
25



Se agregó ácido meta-cloroperbenzoico (0,012 mol) a Una mezcla del intermediario 24 (0,01 mol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregaron hidróxido de sodio 3N y agua. La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 1,85 g (86%) de intermediario 25.

c) Preparación del intermediario

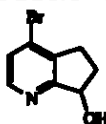
26



Una mezcla del Intermediario 25 (0,0086 mol) en anhídrido acético (18 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se tomó en NaHCO₃ y EtOAc y se filtró sobre celite. Se lavó el celite con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 1,63 g (73%) de intermediario 26.

d) Preparación del Intermediario

27.

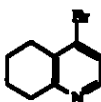


Una mezcla del Intermediario 26 (0,0074 mol) en MeOH (10 ml) e hidróxido de sodio 3N (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agitó a 80°C durante 10 minutos luego se llevó nuevamente hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el MeOH. La mezcla se extrajo dos veces con DCM luego se lavó con NaCl saturado. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 1,02 g (64%) de intermediario 27.

Elemplo A17

a) Preparación del intermediario

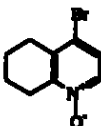
28



Se agregaron bromo (1,3 ml) y luego una solución de nitrito de sodio (3,3 g) en agua (4 ml) gota a gota a -10°C a una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-4-quinolinamina (0,0135 mol) en bromuro de hidrógeno acuoso (48%) (6,7 ml). La mezcla se llevó nuevamente hasta 20°C , se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido de sodio concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 2,2 g (77%) de Intermediario 28.

b) Preparación del Intermediario

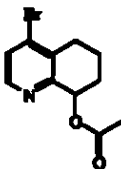
29



Se agregó ácido meta-cloroperbenzoico (0,0125 mol) a Una mezcla del intermediario 28 (0,0104 mol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregaron hidróxido de sodio 3N y hielo. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 3 g (100%) de Intermediario 29.

c) Preparación del intermediario

30

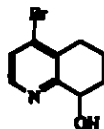


Una mezcla del Intermediario 29 (0,0086 mol) en anhídrido acético (22 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se tomó en NaHCO_3 saturado y EtOAc. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 3,4g (100%) de intermediario 30.

ARQ

d) Preparación del intermediario

31

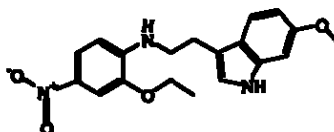


Una mezcla del Intermediario 30 (0,0104 mol) en MeOH (18 ml) e hidróxido de sodio 3N (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agitó a 80°C durante 10 minutos. Se evaporó el MeOH. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente, produciendo 1,84g (77%) de intermediario 31.

Ejemplo A18

a) Preparación del intermediario

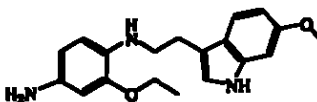
32



Una mezcla de 2-etoxi-4-nitroanisol (0,0107 mol), 6-metoxitriptamina (0,0107 mol) y diisopropiletilamina (0,0268 mol) se agitó a 210°C durante 5 horas luego se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM 100%). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,85 g (22%) de Intermediario 32.

b) Preparación del Intermediario

33

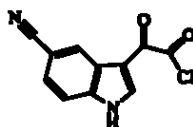


Una mezcla del intermediario 32 (0,0023 mol) y Níquel Raney (0,85 g) en MeOH (42 ml) y THF (42 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 horas a una presión de 300 kPa (3 bar), luego se filtró sobre celite. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,74g (95%) de intermediario 33.

Ejemplo A19

a) Preparación del Intermediario

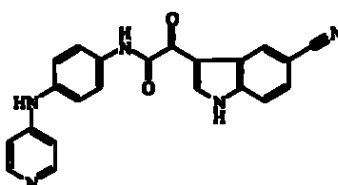
34



Se agregó cloruro de oxalilo (0,012 mol) gota a gota a 0°C a una solución de 5-cianoindol (0,007 mol) en dietil éter (21 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas, luego se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó, produciendo 1,454 g de (73%) de Intermediario 34.

b) Preparación del intermediario

35

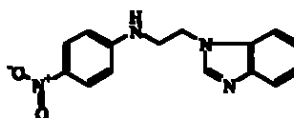


Una solución de Intermediario 34 (0,0027 mol) en DCM (12 ml) se agregó gota a gota a 5°C a una solución de *N*-píridin-4-il-bencen-1,4-diamina (0,022 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0034 mol) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó y se refluxó durante un fin de semana, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó. El residuo se cristalizó a partir de *i*PrOH. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,756g de producto en bruto. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (5 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,3 hasta 87/13/1,3). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,1 hasta 87/13/0,1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,098 g (20%) de intermediario 35, punto de fusión > 264°C.

Ejemplo A20

a) Preparación del Intermediario

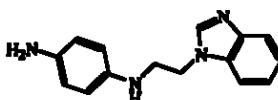
36



Una mezcla de 1H-benzimidazol-1-etanamina (0,011 mol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,011 mol) y diisopropiletilamina (0,034 mol) se agitó a 210°C durante 30 minutos. Se evaporó la diisopropiletilamina. El precipitado se disolvió en DCM/MeOH. La fase orgánica se lavó con carbonato de potasio al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (3,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (2,1g, 77%) se cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 1,3 g (47%) de Intermediario 36, punto de fusión 144°C.

b) Preparación del Intermediario

37.

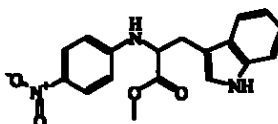


Una mezcla del Intermediario 36 (0,006 mol) y Níquel Raney (2 g) en MeOH (20 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente a una presión de 300 kPa (3 bar), luego se filtró sobre celita. Se lavó el celita con DCM/MeOH. Se evaporó el filtrado, produciendo 1,7g (100%) de Intermediario 37.

Ejemplo A21

a) Preparación del Intermediario

38



Una mezcla de DL-Triptofano, metil éster (0,0078 mol), 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,0078 mol) y diisopropiletilamina (0,0353 mol) se agitó a 210°C durante 4 horas, y luego se tomó en DCM/MeOH. Se agregó HCl 3N. La mezcla se agitó durante 15 minutos. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por

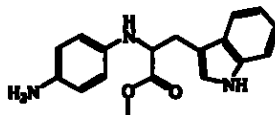
[Handwritten signature]

100

cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM 100% luego DCM/MeOH 99/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,75 g (28%) de intermediario 38.

b) Preparación del Intermediario

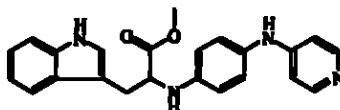
39



Una mezcla del intermediario 38 (0,0022 mol) y Níquel Raney (0,75 g) en MeOH (100 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 1 hora a una presión de 300 kPa (3 bar), luego se filtró sobre celite. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,65 g (98%) de Intermediario 39.

c) Preparación del Intermediario

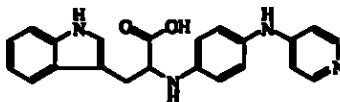
40



Una mezcla del Intermediario 39 (0,139 mol) y clorhidrato de 4-bromopiridina (0,139 mol) en ácido acético (450 ml) se agitó a 120°C durante 3 horas, se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido de sodio concentrado y se extrajo con DCM/MeOH (algo). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (62,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (20-45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 93/7/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 22 g (41%) de intermediario 40.

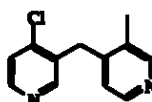
d) Preparación del Intermediario

41

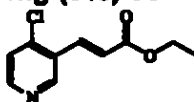


Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0,112 mol) en porciones a 0°C a una solución de Intermediario 40 (0,056 mol) en MeOH (86 ml) y agua (34,4 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, luego se evaporó hasta la sequedad, produciendo: 22 g (rendimiento cuantitativo) de intermediario 41.

100

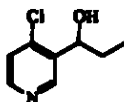
Ejemplo A22**1) Preparación del intermediario****42**

Una solución 2,5N de butil litio en hexano (3,4 ml, 0,0081 mol) se agregó a una solución de diisopropilamina (0,85 ml, 0,0088 mol) en THF (6 ml) a -78°C bajo argón. La mezcla se agitó 30 minutos a -78°C. Se agregó clorhidrato de 4-cloro-3-metilpiridina (630 mg, 0,0038 mol) en porciones y la mezcla se agitó 1 hora a -78°C. Se agregó carbonato de dietilo (1,0 ml, 0,0096 mol) gota a gota y la mezcla se agitó 1 hora más a -78°C, luego se entibió hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2,5 horas. La reacción se desactivó por el agregado lento de agua, y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/MeOH 100/0 luego 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 74 mg (9%) de Intermediario 42.

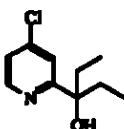
2) Preparación del intermediario**43**

Se agregó fosfonoacetato de trietilo (0,075 ml, 0,00038 mol) gota a gota a una mezcla de hidruro de sodio (10,6 mg, 0,00044 mol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se agregó gota a gota una solución de 4-cloro-3-piridinocarboxaldehído (50 mg, 0,00035 mol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 77 mg (88%) de Intermediario 43.

105

3) Preparación del Intermediario**44**

Una solución 2,5N de butil litio en hexano (0,80 ml, 0,0020 mol) se agregó a una solución de diisopropilamina (0,28 ml, 0,0020 mol) en THF (2 ml) a -78°C bajo argón. La mezcla se agitó 10 minutos a -78°C, luego se agregó gota a gota una solución de 4-cloropiridina (219 mg, 0,0019 mol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó 1,25 hora a -78°C, luego propionaldehído (0,14 ml, 0,0019 mol) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó 30 minutos a -78°C, y finalmente 4 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 147 mg (44%) de intermediario 44.

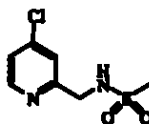
4) Preparación del intermediario**45****Método 2**

Una solución de bromuro de etil magnesio 3M en dietil éter (1,1 ml, 0,0032 mol) se agregó a una solución de metil éster del ácido 4-cloro-2-piridincarboxílico (200 mg, 0,0012 mol) en THF (4 ml) a -30°C bajo argón. La mezcla se calentó a 75°C durante 2h30, se enfrió hasta 0°C y se desactivó con agua. La mezcla resultante se hizo alcalina con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 10/90). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 54 mg (23%) de intermediario 45 como un aceite marrón.

102

5) Preparación del intermediario

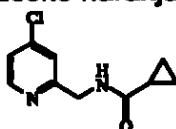
46



Se agregó gota a gota cloruro de metansulfonilo (98 μ l, 0,0013 mol) a una solución de 4-cloro-2-piridinmetanamina (150 mg, 0,0011 mol) y trietilamina (177 μ l, 0,0013 mol) en DCM (4 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 82 mg (35%) de Intermediario 46 como un aceite naranja.

6) Preparación del intermediario

47

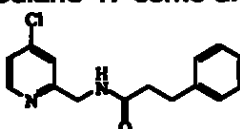


Método 7

Se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (115 μ l, 0,0013 mol) gota a gota a una solución de 4-cloro-2-piridinmetanamina (150 mg, 0,0011 mol) y trietilamina (177 μ l, 0,0013 mol) en DCM (4 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO_4) se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 85 mg (38%) de Intermediario 47 como un sólido blanco.

7) Preparación del intermediario

48



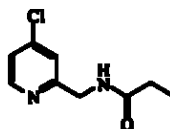
Se siguió un procedimiento similar al del método 7 (ver Ejemplo A22/6), comenzando con 4-cloro-2-piridinmetanamina (150 mg, 0,0011 mol) y cloruro de

707

hidroclnamollo (187 μ l, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 191 mg (66%) de Intermediario 48 como un sólido amarillo.

8) Preparación del intermediario

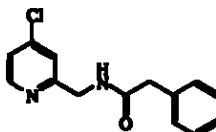
49



Se siguió un procedimiento similar al del método 7 (ver Ejemplo A22/6), comenzando con 4-cloro-2-piridinmetanamina (200 mg, 0,0014 mol) y cloruro de propionilo (146 μ l, 0,0017 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 126 mg (45%) de Intermediario 49 como un aceite incoloro.

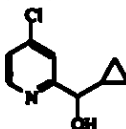
9) Preparación del intermediario

50

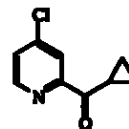


Se siguió un procedimiento similar al del método 7 (ver Ejemplo A22/6), comenzando con 4-cloro-2-piridinmetanamina (150 mg, 0,0011 mol) y cloruro de fenilacetilo (168 μ l, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 124 mg (45%) de Intermediario 50 como un sólido blanco.

10) Preparación de los Intermediarios 51 y 52



y



intermediario 51

Intermediario 52

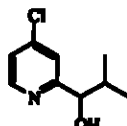
Método 1

A una solución de 4-cloro-2-piridinicarboxaldehído (377 mg, 0,0027 mol) en THF (4 ml) a 0°C bajo argón se agregó gota a gota una solución 1,4M de bromuro de ciclopropilmagnesio en tolueno/THF (75/25). La mezcla de reacción se agitó a

0°C durante 1 hora, se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó por el agregado de agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 193 mg (39%) de intermediario 51 y 29 mg de intermediario 52.

11) Preparación del Intermediario

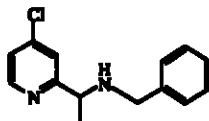
53



Se siguió un procedimiento similar al del método 1 (ver Ejemplo A22/10), comenzando con 4-cloro-2-piridinicarboxaldehído (300 mg, 0,0021 mol) y una solución 2,0M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (2,12 ml, 0,0042 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 165 mg (42%) de Intermediario 53 como un aceite marrón.

12) Preparación del intermediario

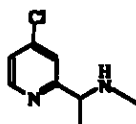
54



Seguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (298 mg, 0,0019 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 293 mg (62%) de intermediario 54 como un aceite amarillo.

13) Preparación del intermediario

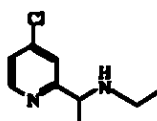
55



Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (100 mg, 0,00064 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 50 mg (45%) de Intermediario 55 como un aceite amarillo.

14) Preparación del Intermediario

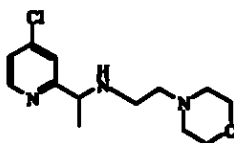
56



Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (100 mg, 0,00064 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 30 mg (25%) de intermediario 56 como un aceite amarillo.

15) Preparación del Intermediario

57.

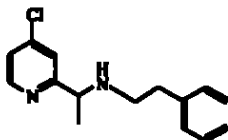


Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (157 mg, 0,0010 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 134 mg (49%) de intermediario 57 como un aceite amarillo.

AR

16) Preparación del intermediario

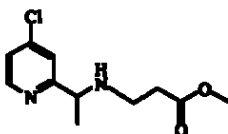
58



Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (200 mg, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 281 mg (66%) de intermediario 58 como un aceite amarillo.

17) Preparación del intermediario

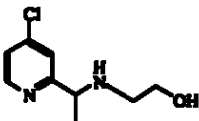
59



Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (200 mg, 0,0013 mol) y con el agregado de trietilamina (0,2 ml). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 80 mg (25%) de intermediario 59 como un aceite amarillo.

18) Preparación del Intermediario

60

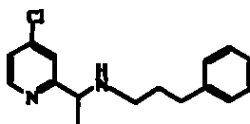


Siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (200 mg, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 176 mg (68%) de intermediario 60 como un aceite amarillo pálido.

AAK

19) Preparación del Intermediario

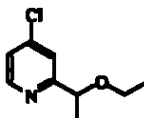
61



Se siguió un procedimiento similar al método 6 (ver Ejemplo A13), comenzando con 1-(4-cloro-2-piridinil)-etanona (200 mg, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 274 mg (77%) de Intermediario 61 como un aceite amarillo.

20) Preparación del Intermediario

62

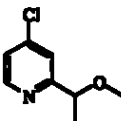


Método 3

Una solución de 4-cloro- α -metil-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0013 mol) en THF (3 ml) se agregó gota a gota a una mezcla de hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral) (56 mg, 0,0014 mol) en THF (1 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó 3 horas, luego se enfrió hasta 0°C, y yodoetano (0,102 ml, 0,0013 mol) se agregó gota a gota. La mezcla se calentó hasta 70°C durante 2 horas, se enfrió hasta 0°C, se vertió en agua helada, y se extrajo dos veces con DCM, y once con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 106 mg (45%) de Intermediario 62 como un aceite marrón.

21) Preparación del Intermediario

63

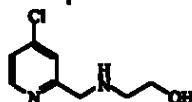


Se siguió procedimiento similar al método 3 (ver Ejemplo A22/20), comenzando con 4-cloro- α -metil-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0013 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

silíce (40-63 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 85 mg (39%) de intermediario 63 como un aceite amarillo pálido.

22) Preparación del Intermediario

64

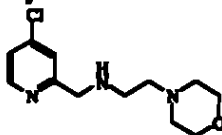


Método 4

Se disolvió 4-cloro-2-piridinmetanol (400 mg, 0,0028 mol) en cloroformo (24 ml). Se agregaron cloruro de tionilo (0,40 ml, 0,0056 mol) y DMF (2 gotas). La mezcla se agitó 4 horas a 80°C. Se evaporó el solvente. El residuo se absorbió nuevamente en MeOH (18 ml) y se agregó etanolamina (1,38 ml, 0,014 mol). La mezcla se agitó 4 horas a 80°C. Se evaporó el solvente. El residuo se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 310 mg (60%) de intermediario 64 como un aceite naranja.

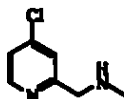
23) Preparación del intermediario

65



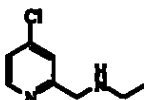
Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 2-morfolin-4-il-etilamina (0,45 ml, 0,0034 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0014mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 39 mg (23%) de intermediario 65 como un aceite amarillo.

24) Preparación del Intermediario 66



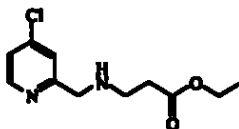
Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con una solución al 33% de metilamina en EtOH (10 ml) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 130 mg (40%) de Intermediario 66 como un aceite naranja.

25) Preparación del intermediario 67.



Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con una solución 2,0M de etilamina en THF (3,5 ml, 0,0069 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0014 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 45 mg (19%) de Intermediario 67 como un aceite naranja.

26) Preparación del Intermediario 68

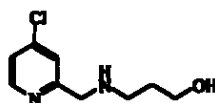


Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con etil éster del ácido 3-amino-propiónico (2,45 g, 0,020 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (600 mg, 0,0042 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 730 mg (71%) de Intermediario 68 como un líquido naranja.

Handwritten signature or mark.

27) Preparación del Intermediario

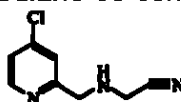
69



El intermediario 68 (350 mg, 0,0015 mol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente borohidruro de sodio (300 mg, 0,0078 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 9 horas. La reacción se desactivó con agua y se evaporó el solvente. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63µm) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 70 mg (23%) de Intermediario 69 como un aceite incoloro.

28) Preparación del intermediario

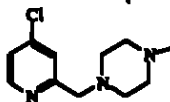
70



Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con amino-acetonitrilo (1,2 g, 0,013 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (500 mg, 0,0034 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 180 mg (25%) de Intermediario 70 como un líquido naranja.

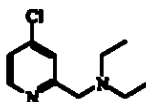
29) Preparación del intermediario

71

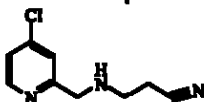


Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con N-metilpiperazina (1,16 ml, 0,010 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 325 mg (69%) de Intermediario 71 como un aceite amarillo.

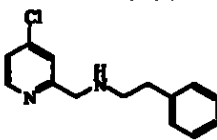
[Handwritten signature]

30) Preparación del Intermediario**72**

Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con dietilamina (1,45 ml, 0,014 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 300 mg (43%) de intermediario 72 como un líquido amarillo.

31) Preparación del intermediario**73**

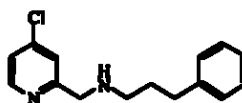
Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 3-aminopropionitrilo (1,02 ml, 0,014 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (500 mg, 0,0034 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 180 mg (27%) de intermediario 73 como un aceite amarillo.

32) Preparación del Intermediario**74**

Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con fenetilamina (0,52 ml, 0,0042 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 110 mg (22%) de intermediario 74 como un aceite incoloro.



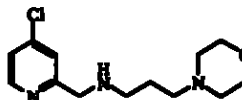
33) Preparación del Intermediario



75

Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 3-fenil-propilamina (470 mg, 0,0035 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 90 mg (17%) de Intermediario 75 como un aceite naranja.

34) Preparación del Intermediario

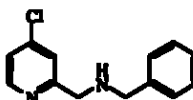


76

Método 5

Una mezcla de 4-cloro-2-piridincarboxaldehído (200 mg, 0,0014 mol), N-(3-aminopropil)morfolina (224 mg, 0,0015 mol), ácido *para*-toluensulfónico (134 mg, 0,00070 mol) y tamices moleculares de 3Å se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 7 horas. Se eliminaron los tamices moleculares por filtración, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se agregó borohidruro de sodio (107 mg, 0,0028 mol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de carbonato de hidrógeno, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₃ 85/15/3). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 230 mg (60%) de Intermediario 76 como un aceite amarillo.

35) Preparación del Intermediario



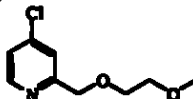
77

Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con bencilamina (0,46 ml, 0,0042 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol

(300 mg, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 240 mg (50%) de intermediario 77 como un aceite incoloro.

36) Preparación del intermediario

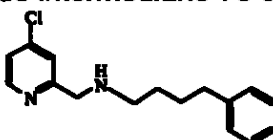
78



Se siguió un procedimiento similar al del método 3 (ver Ejemplo A22/20), comenzando con metil éter de bromoetilo (0,13 ml, 0,0014 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0014 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: AcOEt/ciclohexano 30/70). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 67 mg (24%) de Intermediario 78 como un aceite amarillo.

37) Preparación del Intermediario

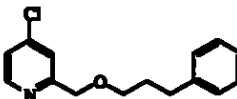
79



Se siguió un procedimiento similar al del método 4 (ver Ejemplo A22/22), comenzando con 4-fenil-butilamina (0,55 ml, 0,0035 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (250 mg, 0,0017 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 260 mg (55%) de intermediario 79 como un aceite amarillo.

38) Preparación del intermediario

80



Se siguió procedimiento similar al método 3 (ver Ejemplo A22/20), comenzando con (3-bromo-propil)-benceno (0,27 ml, 0,0018 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (200 mg, 0,0014 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente:

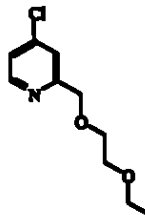
AB

15

AcOEt/ciclohexano 10/90). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 57 mg (16%) de Intermediario 80 como un aceite incoloro.

39) Preparación del Intermediario

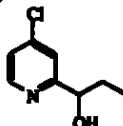
81



Se siguió un procedimiento similar al del método 3 (cA22/20), comenzando con 1-bromo-2-etoxi-etano (589 mg, 0,0052 mol) y 4-cloro-2-piridinmetanol (500 mg, 0,0034 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 10/90). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 270 mg (36%) de Intermediario 81 como un aceite incoloro.

40) Preparación del Intermediario

82

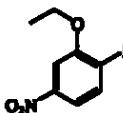


Se siguió un procedimiento similar al del método 1 (ver Ejemplo A22/10), comenzando con 4-cloro-2-piridincarboxaldehído (500 mg, 0,0035 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 136 mg (22%) de Intermediario 82 como un aceite amarillo.

Ejemplo A23

a) Preparación del Intermediario

83



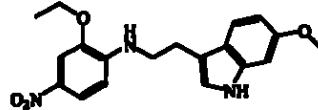
Se agregó solución al 37% de ácido clorhídrico (14,3 ml) a una solución de 2-etoxi-4-nitro- benvnamina (10,5 g, 0,0577 mol) en ácido acético (210 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó gota a gota una solución de nitrito de sodio (4,4 g, 0,0635 mol) en agua (15 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución enfriada de yoduro de

119

potasio (19,2 g, 0,1157 mol) y se agregó yodo (7,3 g, 0,0288 mol) en agua (70 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó 30 minutos a 0°C y 16 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y luego se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente, produciendo 13,7 g (81%) de Intermediario 83 como un sólido amarillo.

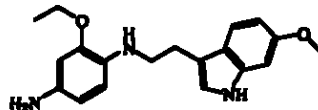
b) Preparación del intermediario

84



Una mezcla del intermediario 83 (700 mg, 0,0024 mol), 6-metoxitriptamina (505 mg, 0,0026 mol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio (II) diclorometano (78 mg, 0,00011 mol), 1,1'-Bis(difenilfosfin)ferroceno (177 mg, 0,00032 mol) y ter-butoxido de sodio (255 mg, 0,0026 mol) en THF (95 ml) se calentó a 100°C durante 3 horas y a 120°C durante 1,5 horas. Luego de la filtración a través de un taco de celite, se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: DCM). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 464 mg (55%) de Intermediario 84 como un sólido amarillo.

c) Preparación del intermediario 85

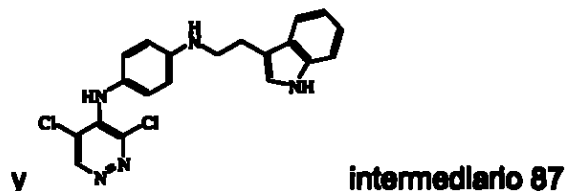
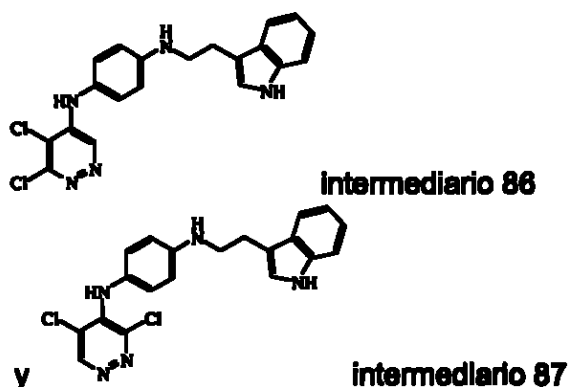


Una mezcla del intermediario 84 (ver el Ejemplo A23/b) (773 mg, 0,0022 mol) y Níquel Raney (emulsión al 50% en agua) en etanol (8,5 ml) y THF (6,8 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo 101,3 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante 24 horas. Luego de la filtración a través de celite, se evaporó el solvente, produciendo 697 mg (98%) de Intermediario 85 como una espuma violeta.

Ejemplo A24

Preparación de los intermediarios

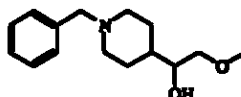
86 y 87



Una mezcla de 3,4,5-tricloro-*piridazina* (200 mg, 0,0011 mol), intermediario 2 (ver el Ejemplo A1/b) (273 mg, 0,0011 mol) y diisopropilamina (0,38 ml, 0,0011 mol) se agitó en 2-propanol (4,0 ml) a 80°C durante 1 hora. Se evaporó el solvente, y la mezcla en bruto se absorbió nuevamente en EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 179 mg (41%) de Intermediario 86 y el Intermediario 87 como una mezcla a 1/1 de dos compuestos de *piridazina*.

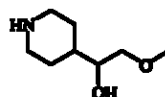
Ejemplo A25

a) Preparación del intermediario



Una mezcla de 4-oxiranil-1-(fenilmetil)-piperidina (0,069 mol) en MeOH (300 ml) y NaOCH₃ (0,069 mol) se agitó y se refluxó durante 6 horas. Se evaporó el solvente, luego el residuo se tomó en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2, 90/10, 85/15). Las fracciones de producto se recolectaron y se evaporó el solvente, produciendo 5,0 g (29 %) de intermediario 88.

b) Preparación del Intermediario

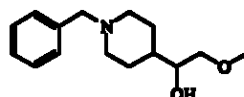


88

Una mezcla del intermediario 88 (ver el Ejemplo A25/a) (0,02 mol) en MeOH (100 ml) se hidrogenó con Pd/C 10% (1 g) como catalizador. Luego de la captación de H₂ (1 equiv.), el catalizador se filtró y se evaporó el filtrado, rendimiento 3,18 g (100 %) de Intermediario 89.

Ejemplo A26

a) Preparación del intermediario



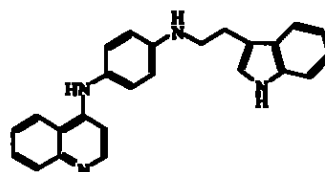
90

Se siguió procedimiento similar que para el método 5 (ver el Ejemplo A22/34), comenzando con N-(2-aminoetil)carbamato de bencilo, clorhidrato (475 ml, 0,0020 mol) y 4-cloro-2-piridinicarboxaldehído (265 mg, 0,0019 mol) y con el agregado de trietilamina (0,29 ml, 0,0021 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 150 mg (25%) de Intermediario 90 como un aceite incoloro.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1.



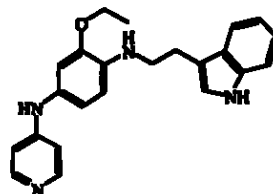
. HCl (1:1,58)

Una mezcla de 4-cloro-quinolina (0,0009 mol) y el Intermediario 2 (0,001 mol) en 2-propanol (5 ml) se agitó y se refluxó durante 6 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el solvente. El residuo se alcalinizó con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (0,38 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 µm) (eluyente:

DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. Se agregaron 2-Propanol y HCl/2-propanol. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó con dietil éter, produciendo 0,09g (23%) de compuesto 1, punto de fusión 170°C.

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 2

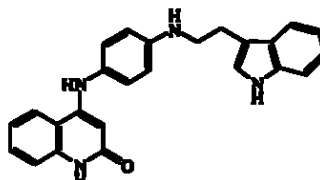


.HCl (1/1,81)

Una mezcla de 4-bromo-piridina, clorhidrato (0,0044 mol) y el Intermediario 4 (0,0044 mol) en ácido acético (13 ml) se agitó a 110°C durante 45 minutos, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en ice agua, se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (1,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,38 g) se disolvió en 2-propanol/dietil éter y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,385 g (20%) de compuesto 2, punto de fusión 150°C.

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 3

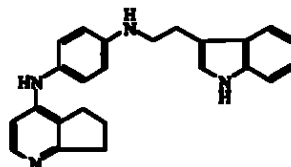


Una mezcla de 4-cloro- 2(1H)-quinolinona (0,0011 mol) y el Intermediario 2 (0,0016 mol) se agitó a 130°C durante 5 horas, luego se agitó a 160°C hasta la mañana siguiente y se llevó hasta la temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 µm) (eluyente:

DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,12 g) se tomó en acetonitrilo. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,045 g (10%) de compuesto 3, punto de fusión 238°C.

Ejemplo B4

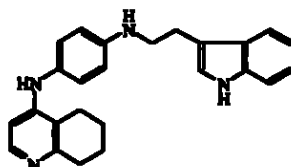
Preparación del compuesto 4



Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro- 5H-ciclopenta[b]piridina (0,0006 mol) y el intermediario 2 (0,0006 mol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos y se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregaron agua y luego hidróxido de sodio (3N) y la mezcla resultante se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo obtenido (0,233 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 µm) (DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,3). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,025 g (11%) de compuesto 4.

Ejemplo B5

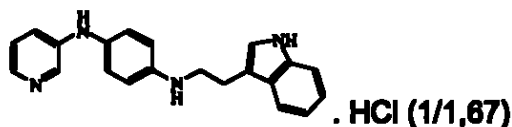
Preparación del compuesto 5



Una mezcla de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina (0,0009 mol) y el intermediario 2 (0,0009 mol) en DMF (3 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas y luego se llevó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada e hidróxido de sodio (3N) y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo obtenido (0,49 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 µm) (DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,05 hasta 80/20/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,054 g (16%) de compuesto 5.

Ejemplo B6

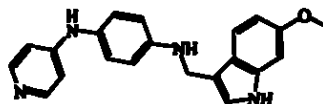
Preparación del compuesto 6



Hidruro doble de litio y aluminio (0,0032 mol) se agregó en porciones a 0°C a una mezcla de *N*-metoxi-*N*-metil-1*H*-indol-3-acetamida (0,0032 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó hidrógeno sulfato de potasio (5%). La mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. Esta mezcla tiene que usarse inmediatamente. El Intermediario 7 (0,0016 mol), clonoborohidruro (0,0022 mol) sobre soporte polimérico (Amberlite IRA-300 BH₃CN de capacidad BH₃CN= 2,5/4,5 mmol/g de resina) y ácido acético (algunas gotas) en MeOH (5 ml) se agregaron a la mezcla obtenida. La mezcla se agitó durante 12 horas. El precipitado se filtró y se secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,3). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,14 g) se tomó en HCl/2-propanol. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,125 g (29%) de compuesto 6, punto de fusión 160°C.

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 7

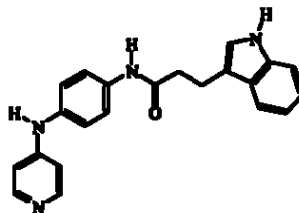


Una mezcla de *N*-4-piridinil-1,4-bencendiamina (0,0016 mol) y 6-metoxi-1*H*-indol-3-carboxaldehído (0,0016 mol) en MeOH (20 ml) se agitó y se refluxó hasta la mañana siguiente. Se agregó tetrahidroborato de sodio (0,0016 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre kromasil (10 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5 luego tolueno/2-propanol/NH₄OH 85/15/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado

se filtró y se secó, produciendo 0,131g (23%) de compuesto 7, punto de fusión 145°C.

Ejemplo B8

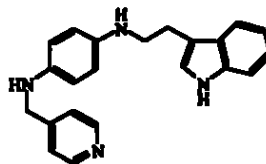
Preparación del compuesto 8



Una mezcla de 4-bromo-piridina, clorhidrato (0,0069 mol) y el intermediario 8 (0,008 mol) en ácido acético (7 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua. La mezcla se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo dos veces con DCM/MeOH (95/5). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (35-70 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 1,6g (65%) de compuesto 8, punto de fusión 208°C.

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 9



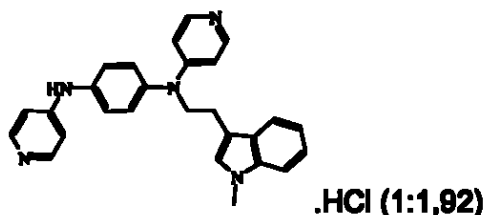
. C₂H₂O₄ (1:1,09)

Se agregaron 4-Piridincarboxaldehído (0,0005 mol) luego cianoborohidruro (0,0004 mol) sobre soporte polimérico (Amberlite IRA-300 BH₃CN de capacidad BH₃CN= 2,5/4,5 mmol/g de resina luego ácido acético (3 gotas) a Una mezcla del intermediario 2 (0,0004 mol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtró y se lavó con MeOH. Se evaporó el filtrado. El residuo (0,17 g), que es una mezcla del compuesto buscado 9 y de el correspondiente intermediario Imina no reducido, se disolvió en MeOH (20 ml). Se agregó tetrahidrobórato de sodio (0,02 g) en porciones. La mezcla se agitó

durante 30 minutos. Se agregó agua. El MeOH se evaporó parcialmente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (0,05 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,4). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,034 g) se disolvió en 2-propanona y se convirtió en la sal del ácido etanodioico. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,038 g (16%) de compuesto 9, punto de fusión 132°C .

Ejemplo B10

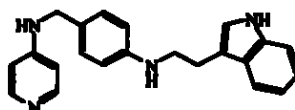
Preparación del compuesto 10



Una mezcla de 4-bromo-piridina, clorhidrato (0,001 mol) y el intermediario 10 (0,0005 mol) en ácido acético (2 ml) se agitó a 120°C durante 1 hora, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregaron hielo y luego hidróxido de sodio 3N. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/4/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,064g, 29%) se disolvió en 2-propanol/dietil éter y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,082 g (29%) de compuesto 10, punto de fusión $> 250^\circ\text{C}$.

Ejemplo B11

Preparación del compuesto 11

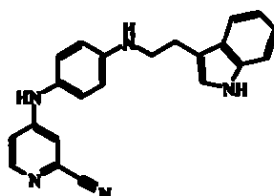


Se agregó hidruro doble de litio y aluminio (0,0145 mol) a Una mezcla del Intermediario 13 (0,0036 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó y se reflujo

durante 3 horas, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregó EtOAc. Se agregó un mínimo de agua. La mezcla se filtró sobre celite. Se lavó el celite con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 93/7/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,25 g) se cristalizó a partir de acetonitrilo/dietil éter. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,11g (12%) de compuesto 11, punto de fusión 122°C .

Ejemplo B12

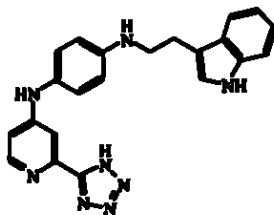
Preparación del compuesto 86



Una mezcla de 4-cloro-2-piridincarbonitrilo (154 mg, 0,0011 mol), intermediario 2 (280 mg, 0,0011 mol) y una solución 5N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (0,19 ml, 0,0011 mol) en DMF (2 ml) se agitó bajo argón a 100°C durante 24 horas, luego se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla resultante se hizo alcalina con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 130 mg (33%) de compuesto 86 como una espuma beige.

Ejemplo B13

Preparación del compuesto 87



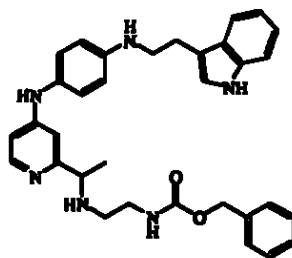
ARB

125

Una mezcla de compuesto 86 (110 mg, 0,00031 mol), azida de sodio (22 mg, 0,00034 mol) y bromuro de zinc (70 mg, 0,00031 mol) en agua (1 ml) y 2-propanol (0,25 ml) se agitó a 105°C durante 22 horas y luego se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente. Se agregó una solución 0,25N de hidróxido de sodio (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH, THF y 1-butanol. La fase orgánica se evaporó y el sólido resultante se lavó con MeOH y se secó, produciendo 26 mg (21%) de compuesto 87 como un sólido beige, punto de fusión 210°C.

Ejemplo B14

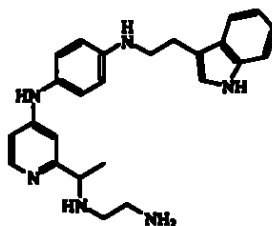
Preparación del compuesto 88



Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86 (método B12), comenzando con el intermediario 14 (254 mg, 0,00076 mol) y el intermediario 2 (191 mg, 0,00076 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica (40-63 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,2). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 139 mg (30%) de compuesto 88 como una espuma gris.

Ejemplo B15

Preparación del compuesto 89



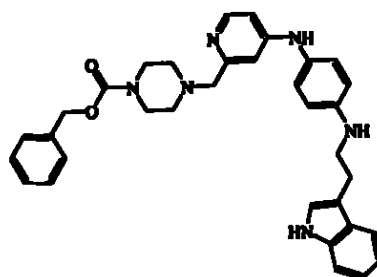
Una mezcla de compuesto 88 (112 mg, 0,00020 mol) y paladio sobre carbón (10% en peso) (43 mg, 0,000040 mol) en MeOH (1 ml) y EtOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo 101,3 kPa (1 atmósfera) de hidrógeno durante

129

26 horas. Luego de la filtración a través de celite, se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SCX. Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 27 mg (33%) de compuesto 89 como una espuma gris.

Ejemplo B16

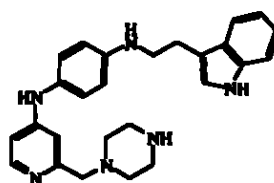
Preparación del compuesto 90



Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86 (método B12), comenzando con el intermediario 15 (850 mg, 0,0024 mol) y el intermediario 2 (561 mg, 0,0022 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 2 horas en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 680 mg (56%) de compuesto 90 como una espuma marrón.

Ejemplo B17

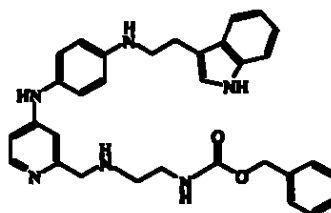
Preparación del compuesto 91



El Compuesto 90 (200 mg, 0,00036 mol) se disolvió en EtOH (10 ml) y MeOH (10 ml). Se agregó paladio sobre carbón (10% en peso) (100 m g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. Se evaporó el solvente, produciendo 140 mg (92%) de compuesto 91 como un aceite verde.

Ejemplo B18

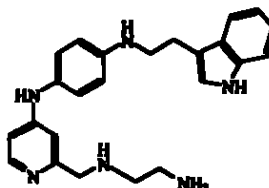
Preparación del compuesto 92



Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86, comenzando con el Intermediario 90 (150 mg, 0,00047 mol) y el intermediario 2 (107 mg, 0,00042 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 80 minutos en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 30 mg (14%) de Intermediario 90 como un aceite verde.

Ejemplo B19

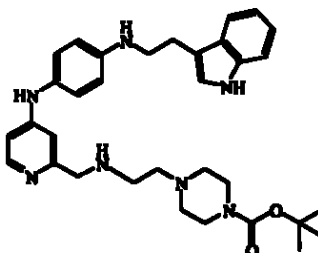
Preparación del compuesto 93



El Compuesto 92 (23 mg, 0,000043 mol) se disolvió en EtOH (1 ml) y MeOH (1 ml). Se agregó paladio sobre carbón (10% en peso) (10 m g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 20 horas. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. Se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SCX, produciendo 18 mg (100%) de compuesto 93 como un aceite verde.

Ejemplo B20

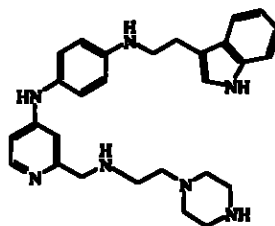
Preparación del compuesto 94



Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86, comenzando con el Intermediario 17 (200 mg, 0,00056 mol) y el Intermediario 2 (142 mg, 0,00056 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 50 minutos en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 35 mg (11%) de compuesto 94 como un aceite rojo.

Ejemplo B21

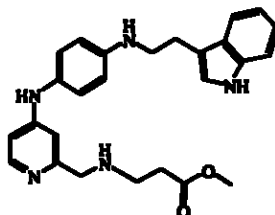
Preparación del compuesto 95



El Compuesto 94 (50 mg, 0,000088 mol) se disolvió en MeOH (3 ml). Se agregó una solución 5N de clorhidrato en 2-propanol (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se evaporó el solvente. El residuo se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente, produciendo 15 mg (36%) de compuesto 95 como un aceite amarillo.

Ejemplo B22

Preparación del compuesto 96

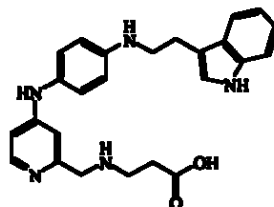


Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86, comenzando con el Intermediario 18 (160 mg, 0,00070 mol) y el Intermediario 2 (160 mg, 0,00064 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 1 hora en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 100 mg (35%) de compuesto 96 como un aceite verde.

Ejemplo B23

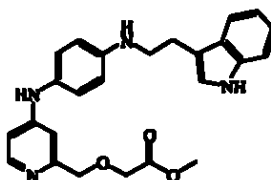
Preparación del compuesto 97



El Compuesto 96 (50 mg, 0,00011 mol) se disolvió en THF (3 ml). Se agregaron hidróxido de litio (33 mg, 0,00079 mol) y agua (1 gota). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El residuo se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución 4N de hidróxido de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución 3N de clorhidrato, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SCX, produciendo 20 mg (41%) de compuesto 97 como un aceite verde.

Ejemplo B24

Preparación del compuesto 98

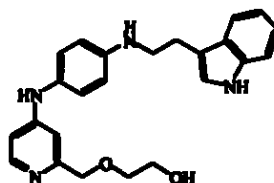


Se siguió un procedimiento similar que para el compuesto 86, comenzando con el intermediario 19 (170 mg, 0,00079 mol) y el intermediario 2 (180 mg, 0,00071 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 80 minutos en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μm) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 224 mg (73%) de compuesto 98 como un aceite marrón.

Ejemplo B25

125

Preparación del compuesto 99

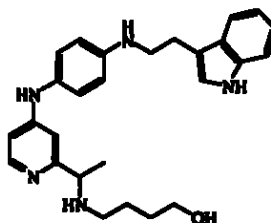


El Compuesto 98 (100 mg, 0,00023 mol) se disolvió en MeOH (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó borohidruro de sodio (27 mg, 0,00069 mol) lentamente. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La reacción se desactivó con agua y se evaporó el solvente. El residuo se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63µm) (eluyente: DCM/MeOH 85/15). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 40 mg (43%) de compuesto 99 como un aceite incoloro.

Ejemplo B26

Preparación del compuesto

100

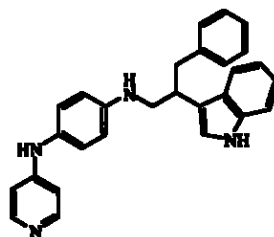


Una mezcla del Intermediario 20 (107 mg, 0,00047 mol), Intermediario 2 (118 mg, 0,00047 mol) y una solución 5N de cloruro de hidrógeno en 2-propanol (0,12 ml, 0,00072 mol) in 1-metil-2-pirrolidinona (2,3 ml) se agitó bajo argón a 120°C durante 2 horas, luego se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla resultante se alcalinizó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno y se extrajo 3 veces con EtOAc. Se aisló la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 61 mg (26%) de compuesto 100 como una espuma beige.

Ejemplo B27

Preparación del compuesto

101

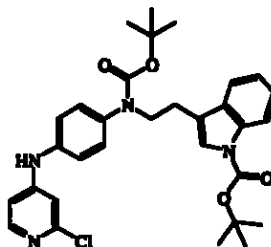


Se agregó hidruro doble de litio y aluminio (6,5 mg, 0,00017 mol) a una mezcla del intermediario 21 (53 mg, 0,00017 mol) en THF (1 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó 1 hora a 0°C, se desactivó con una solución al 5% de hidrógeno sulfato de potasio, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se solubilizó en MeOH (1 ml) y se agregó gota a gota a una mezcla de *N*-4-piridinil-1,4-bencenodiamina (32 mg, 0,00017 mol), cianoborohidruro de sodio (16 mg, 0,0025 mol), y ácido acético (1 gota) en MeOH (0,5 ml). La mezcla se agitó 20 horas a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de carbonato sódico de hidrógeno y con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/MeOH/NH₄OH 90/10/0,3). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 25 mg (34%) de compuesto 101 como una espuma beige.

Ejemplo B28

Preparación del compuesto

102



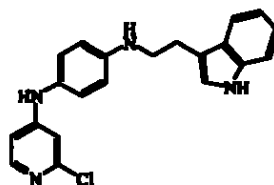
Una mezcla del intermediario 23 (500 mg, 0,0011 mol), 2-cloro-4-bromopiridina (213 mg, 0,0011 mol), 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno (83

mg, 0,00014 mol), ter-butoxido de sodio (264 mg, 0,0028 mol) en tolueno (7,5 ml) se desgasificó bajo argón durante 15 minutos. Se agregó aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (46 mg, 0,000044 mol). La mezcla se calentó a 100°C durante 90 segundos en un aparato de microondas Biotage Initiator. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente luego se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 30/70). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 254 mg (41%) de compuesto 102 como una espuma beige.

Ejemplo B29

Preparación del compuesto

103

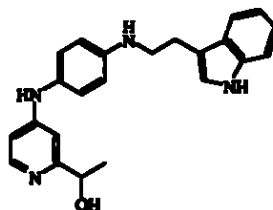


El Compuesto 102 (70 mg, 0,00012 mol) se disolvió en una solución 5N de clorhidrato en 2-propanol (1,5 ml). Se agregó agua (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se desactivó y se alcalinizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 33 mg (76%) de compuesto 103 como una espuma blanca.

Ejemplo B30

Preparación del compuesto

104

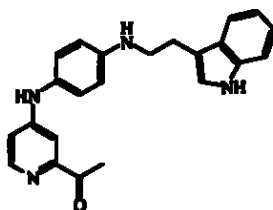


Una mezcla de 4-cloro- α -metil-2-piridinmetanol (170 mg, 0,0011 mol) y el intermedio 2 (271 mg, 0,0011 mol) en ácido acético (2 ml) se agitó bajo argón a 120°C durante 1 hora, luego se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla resultante se alcalinizó con una solución 4N de hidróxido de sodio y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera, se secó (MgSO₄ se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/MeOH 80/20). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 190 mg (47%) de compuesto 104 como una espuma beige.

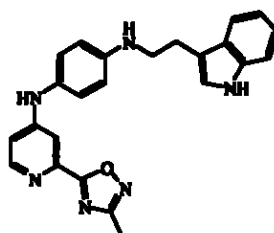
Ejemplo B31

Preparación del compuesto

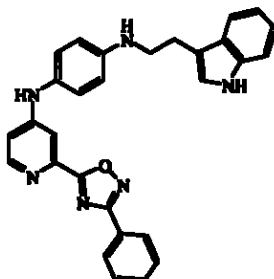
105



Una mezcla de compuesto 104 (106 mg, 0,00029 mol) y óxido de manganeso activado (148 mg, 0,0017 mol) en cloroformo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego de la filtración a través de un taco de celite, se evaporó el solvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 4 mg (3%) de compuesto 105 como un sólido naranja.

Ejemplo B32**Preparación del compuesto****106**

Se agregó acetamida oxima (11 mg, 0,00016 mol) a temperatura ambiente bajo argón a una mezcla de tamices moleculares activados de 4Å e hidruro de sodio (3,72 mg, 0,00016 mol) en THF (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1,5 hora luego se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente. Una solución de compuesto 200 (50 mg, 0,00013 mol) en THF (0,6 ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La reacción se desactivó por el agregado de agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 70/30). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 16 mg (30%) de compuesto 106 como un aceite amarillo.

Ejemplo B33**Preparación del compuesto****107**

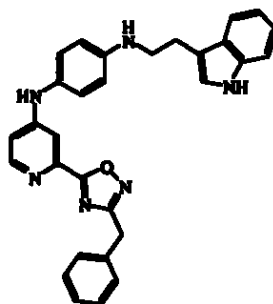
Se siguió un procedimiento similar al del compuesto 106, comenzando con benzamido oxima (38 mg, 0,00028 mol) y compuesto 200 (90 mg, 0,00023 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 µm) (eluyente: DCM/EtOAc 90/10). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 13 mg (12%) de compuesto 107 como un sólido amarillo, punto de fusión 170°C-174°C.

135

Ejemplo B34

Preparación del compuesto

108

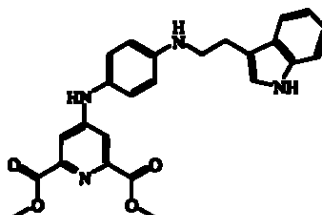


Se siguió un procedimiento similar al del compuesto 106, comenzando con N'-Hidroxi-2-feniletanimidamida (42 mg, 0,00028 mol) y compuesto 200 (90 mg, 0,00023 mol). Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: EtOAc/ciclohexano 50/50). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 50 mg (45%) de compuesto 108 como un sólido amarillo, punto de fusión 159°C-161°C.

Ejemplo B35

Preparación del compuesto

109



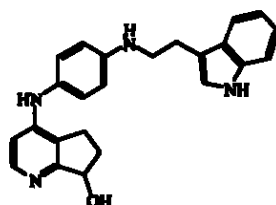
Se siguió un procedimiento similar al del compuesto 86, comenzando con dimetil éster del ácido 4-cloro-2,6-piridindicarboxílico (228 mg, 0,00099 mol) y el intermediario 2 (250 mg, 0,00099 mol), calentando la mezcla a 120°C durante 2 horas en un aparato de microondas Biotage Initiator. Luego del procesamiento, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40-63 μ m) (eluyente: acetona/ciclohexano 30/70 hasta 60/40). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 30 mg (7%) de compuesto 109 como una espuma amarilla.

Ejemplo B36

109

Preparación del compuesto

110

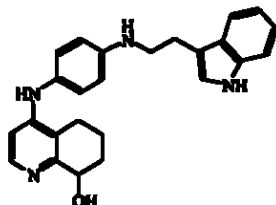


Una mezcla del intermediario 27 (0,0016 mol) y el intermediario 2 (0,0018 mol) en ácido acético (35 ml) se agitó a 120°C en un horno de microondas CEM Discover (P = 300W) durante 5 minutos, luego se llevó nuevamente hasta la temperatura ambiente. Se agregaron hielo e hidróxido de sodio. La mezcla se filtró sobre celite. Se lavó el celite con DCM/MeOH (95/5). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,3 g) se cristalizó a partir de CH₃CN/MeOH. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,182 g (29%) de compuesto 110, punto de fusión 136°C.

Ejemplo B37

Preparación del compuesto

111



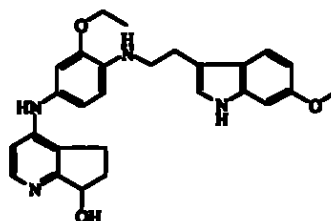
Una mezcla del intermediario 31 (0,0016 mol) y el intermediario 2 (0,0018 mol) en ácido acético (3,5 ml) se agitó en un horno de microondas CEM Discover (P = 300W) a 120°C durante 5 minutos, luego se enfrió back hasta la temperatura ambiente. Se agregaron hielo y NaOH. La mezcla se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (0,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (10 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,2 g) se cristalizó a partir de

CH₃CN/MeOH/acetona. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,137g (21%) de compuesto 111, punto de fusión 104°C.

Ejemplo B38

Preparación del compuesto

112

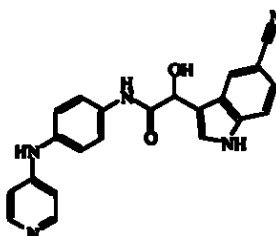


Una mezcla del intermediario 33 (0,0025 mol) y el intermediario 27 (0,0025 mol) en ácido acético (2,7 ml) se agitó en un horno de microondas CEM Discover (P = 300W) a 118°C durante 10 minutos, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregaron agua e hidróxido de sodio 3N. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (1,42 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,56 g) se tomó en 2-propanona/CH₃CN. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,506g (35%) de compuesto 112, punto de fusión 194°C.

Ejemplo B39

Preparación del compuesto

113

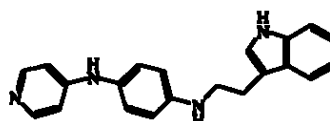


Se agregaron borohidruro de litio (0,0026 mol) luego MeOH (1 ml) en porciones a 0°C a una solución de intermediario 35(0,0002 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se agregó borohidruro de litio (15eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó borohidruro de litio (10eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. Se agregó borohidruro de litio (15eq). La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se vertió en agua. Se evaporaron el MeOH y THF. Se agregó DCM. La mezcla se filtró, produciendo 0,01g de un primer lote de producto en bruto. El filtrado se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente, produciendo 0,035 g de un segundo lote de producto en bruto. Ambas fracciones se purificaron por cromatografía en columna sobre kromasil (5 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5 hasta 85/15/1,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,056g (28%) de compuesto 113, punto de fusión 154°C.

Ejemplo B41

Preparación del compuesto 36

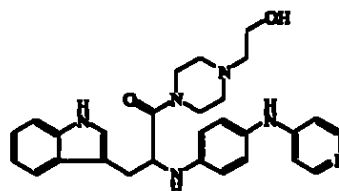


Una mezcla de 4-bromo- piridina, clorhidrato (0,034 mol) y el intermediario 2 (0,0374 mol) en ácido acético (13 ml) se agitó a 110°C durante 40 minutos, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se alcalinizó con carbonato de potasio. Se agregó DCM. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró sobre celite. El filtrado se decantó. Celite se tomó en DCM/MeOH (95/5). La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se filtró. Ambos filtrados se combinaron, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (16,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica (20-45 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (4,2 g) se tomó en 2-propanona. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 3,6g (32%) de compuesto 36, punto de fusión 236°C.

Ejemplo B42

Preparación del compuesto

115

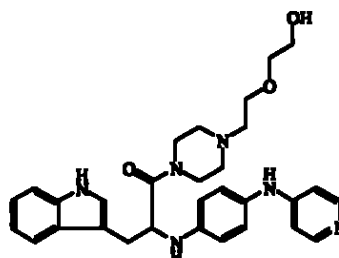


Se agregaron *N*-(2-hidroxiethyl)piperazina (0,0019 mol), EDC (0,0019 mol), HOBT (0,0019 mol) y trietilamina (0,0019 mol) a una solución de intermediario 41 (0,0013 mol) en DCM/DMF 75/25 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó carbonato de potasio al 10%. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (0,32 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (10 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,027g (4%) de compuesto 115.

Ejemplo B43

Preparación del compuesto

116



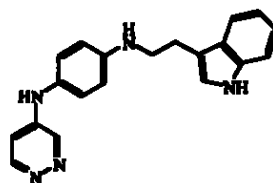
Se agregaron 1-[2-(2-hidroxiethoxy)etil]piperazina (0,0019 mol), EDCI (0,0019 mol), HOBT (0,0019 mol), y trietilamina (0,0019 mol) a una solución de intermediario 41(0,0013 mol) en DCM/DMF 75/25 (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó carbonato de potasio al 10%. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (0,38 g) se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (10 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,108 g (16%) de compuesto 116.

80/20/2). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,128 g de compuesto 118.

Ejemplo B46

Preparación del compuesto

119

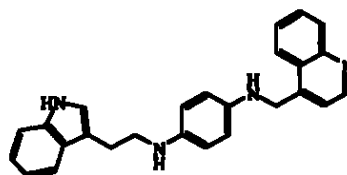


Una mezcla de los Intermediarios 86 y 87 (179 mg, 0,00045 mol) y 10% paladio sobre carbón (20 m g) en EtOH se agitó a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de la filtración a través de un taco de celite, se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílica (40-63 μ m) (eluyente: DCM/MeOH 9/1). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 70 mg (47%) de compuesto 119 como una espuma amarilla.

Ejemplo B47

Preparación del compuesto

120

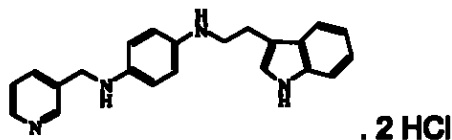


Una mezcla del intermediario 2 (0,050mg, 0,000199 mol), 4-quinolinacarboxaldehído (31 mg, 0,000199 mol) en MeOH se agitaron y se refluxó hasta la mañana siguiente, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de sodio en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se hidrolizó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre kromasil (10 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 hasta 80/20/2). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente, produciendo 0,045 g (45%) de compuesto 120.

Ejemplo B48

Preparación del compuesto

121

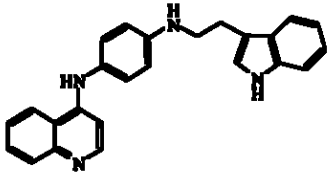
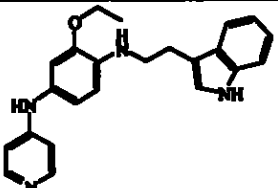
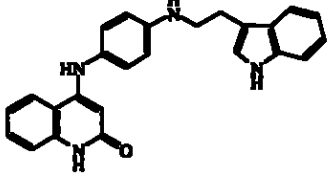
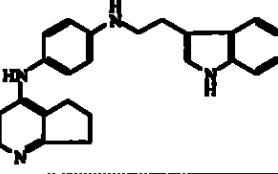
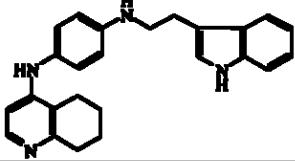
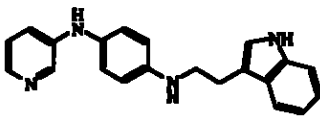
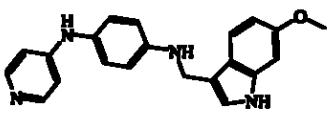
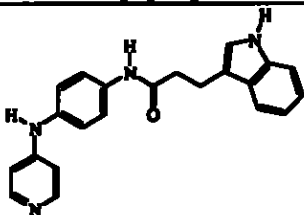
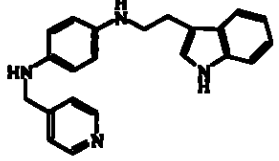
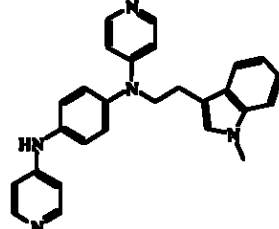


Una mezcla de 3-piridinacarboxaldehído (0,0028 mol) y el intermediario 2 (0,0028 mol) en MeOH (20 ml) se agitó y se refluxó hasta la mañana siguiente, luego se llevó hasta la temperatura ambiente. Se agregó tetrahidrobórato de sodio (0,0028 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron hielo y agua. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,2). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,4 g) se tomó en HCl/isopropanol/dietil éter. El precipitado se filtró y se secó. Se agregaron hielo y agua. La mezcla se alcalinizó con hidróxido de sodio 3N. La mezcla se extrajo con DCM. El residuo (0,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: tolueno/isopropanol/NH₄OH 90/10/0,5). Se recolectaron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,24 g) se tomó en isopropanol/HCl/isopropanol/dietil éter. El precipitado se filtró y se secó, produciendo 0,23 g (20%) de compuesto 121, aislado como sal del ácido clorhídrico, punto de fusión 130°C.

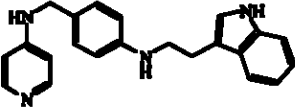
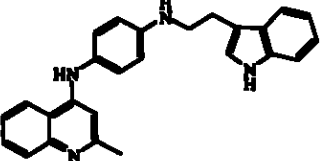
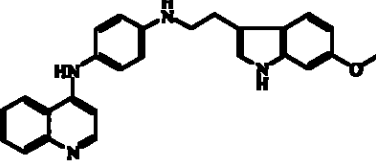
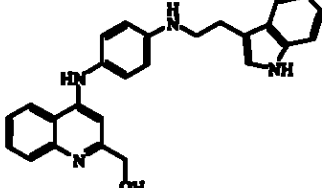
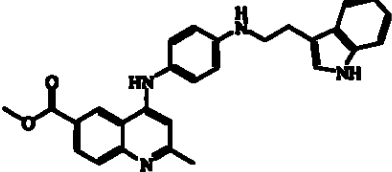
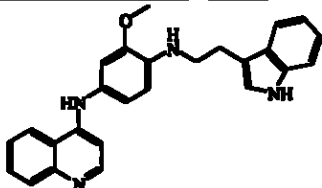
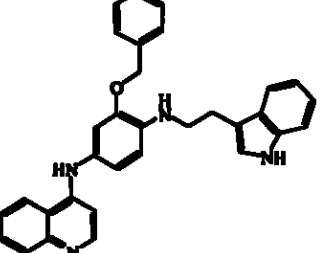
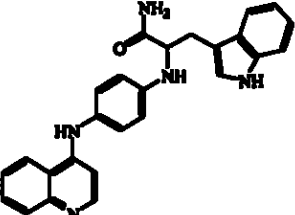
La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores. Se usaron las siguientes abreviaturas en las tablas: .C₂HF₃O₂ se refiere a sal de trifluoroacético, int. se refiere a intermediario, comp. se refiere a compuesto, .HCl se refiere a sal del ácido clorhídrico, pf. se refiere a punto de fusión, ms. se refiere a espectro de MASA.

116

Tabla F-1

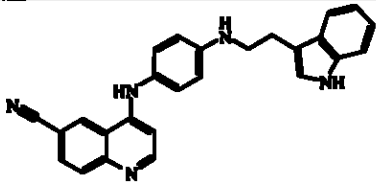
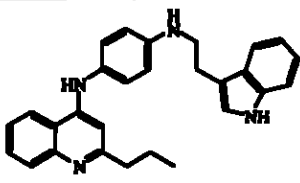
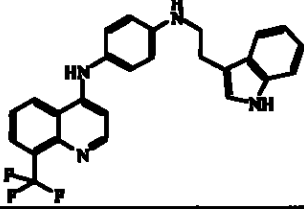
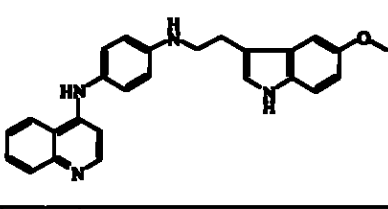
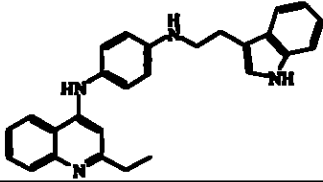
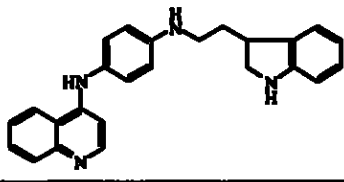
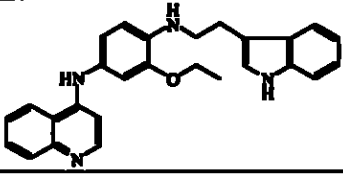
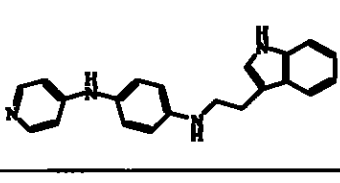
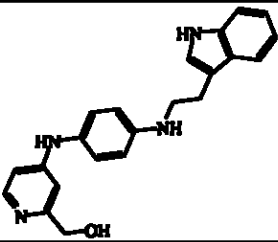
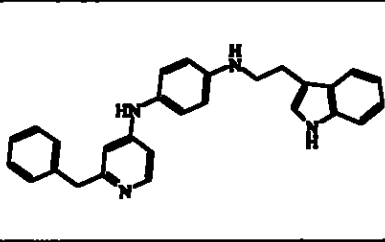
	
.1,58 HCl; Comp. No. 1; mp. 170°C	.1,81 HCl; Comp. No. 2; pf. 150°C
Ej. [B1]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 3; pf. 238°C	Comp. No. 4; ms. 369
Ej. [B3]	Ej. [B4]
	
Comp. No. 5; ms. 383	.1,67 HCl; Comp. No. 6; pf. 160°C
Ej. [B5]	Ej. [B6]
	
Comp. No. 7; pf. 145°C	Comp. No. 8; pf. 208°C
Ej. [B7]	Ej. [B8]
	
Comp. No. 9; pf. 132°C	.1,92 HCl; Comp. No. 10; pf. > 250°C

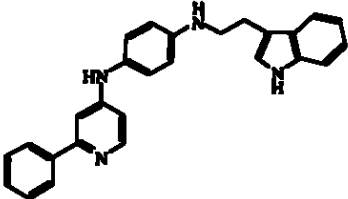
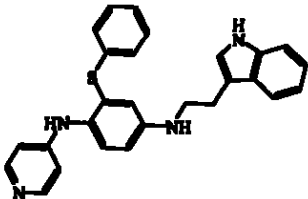
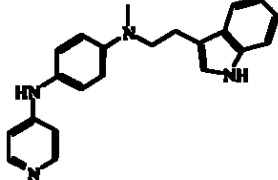
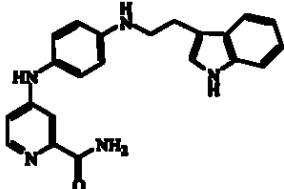
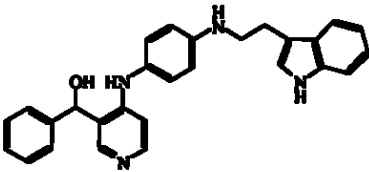
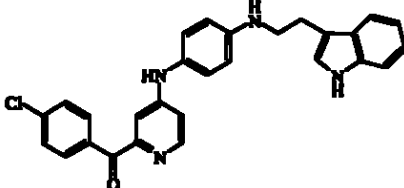
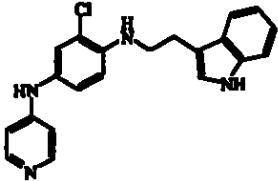
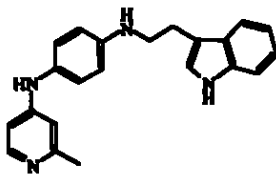
144

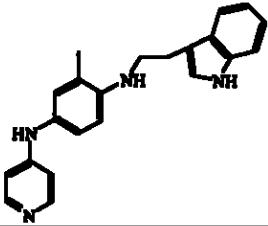
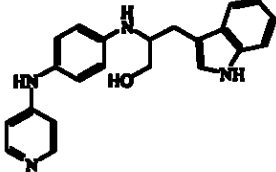
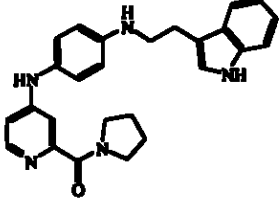
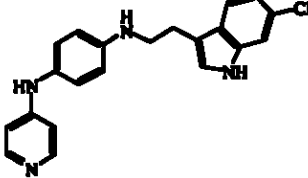
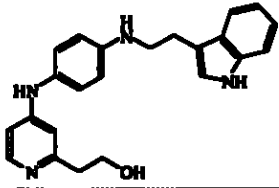
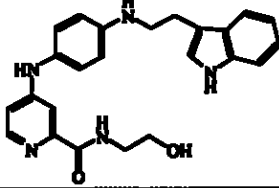
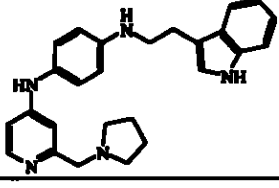
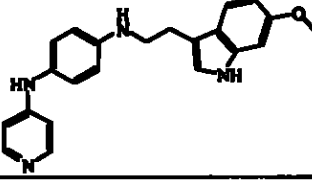
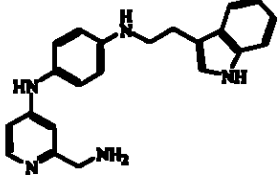
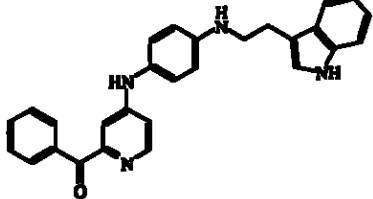
Ej. [B9]	Ej. [B10]
	
Comp. No. 11; pf. 122°C	.0,93 HCl; Comp. No. 12; pf. 240°C
Ej. [B11]	Ej. [B1]
	
Comp. No. 13; pf. 107°C	Comp. No. 14; pf. 107°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
	
.0,81 HCl; Comp. No. 15; pf. 168°C	Comp. No. 16; pf. 100°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
	
Comp. No. 17; pf. 99°C	.HCl . 0,5 C ₃ H ₈ O; Comp. No. 18; pf. 189°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]

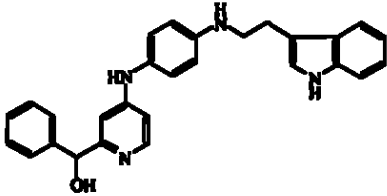
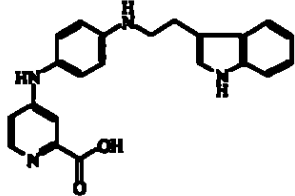
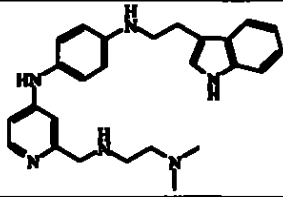
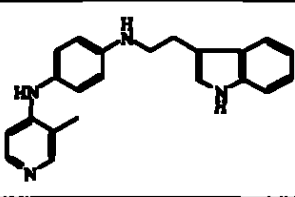
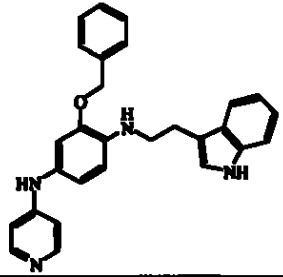
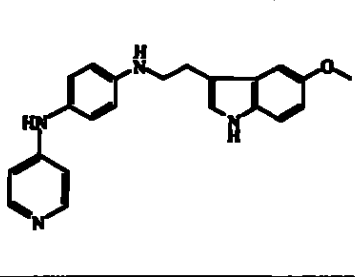
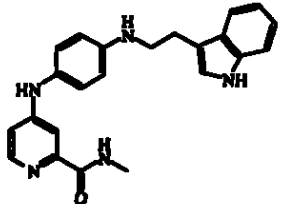
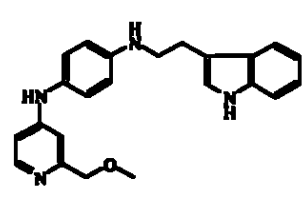
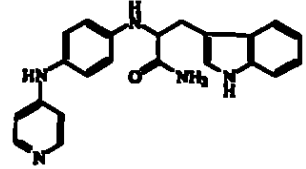
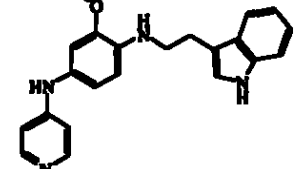
148

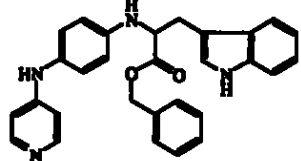
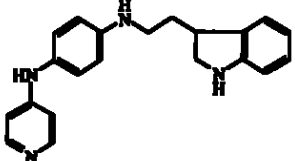
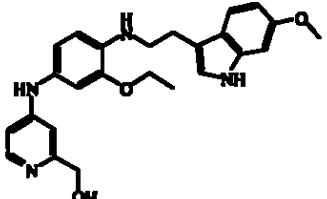
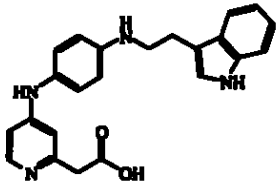
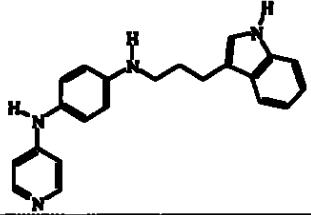
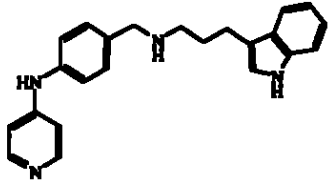
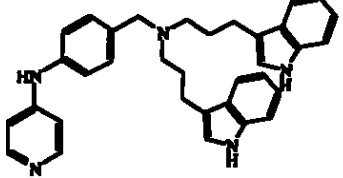
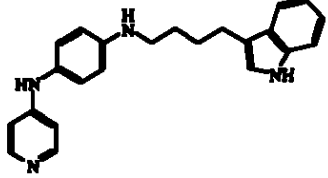
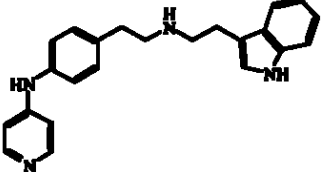
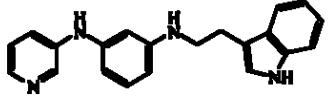
Comp. No. 19; pf. 127°C	.1,94 HCl; Comp. No. 20; pf. 213°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
Comp. No. 21; pf. 220°C	.0,76 HCl; Comp. No. 22; pf. > 250°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
Comp. No. 23; pf. 107°C	Comp. No. 24; pf. 125°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
.1,95 HCl; Comp. No. 25; pf. 186°C	Comp. No. 26; pf. 102°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
Comp. No. 27; pf. 200°C	.1,79 HCl; Comp. No. 28; pf. 184°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]

	
Comp. No. 29; pf. 206°C	.1,87 HCl; Comp. No. 30; pf. 208°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
	
.1,7 HCl; Comp. No. 31; pf. 188°C	Comp. No. 32; pf. 103°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
	
.1,96 HCl; Comp. No. 33; pf. 208°C	.2,54 HCl; Comp. No. 34; pf. 185°C
Ej. [B1]	Ej. [B1]
	
Comp. No. 35; ms. 423	Comp. No. 36; pf. 236°C
Ej. [B1]	Ej. [B41]
	
Comp. No. 37; pf. 146°C	Comp. No. 38; pf. 178°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]

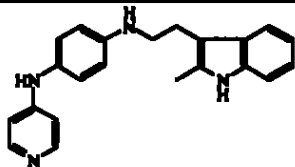
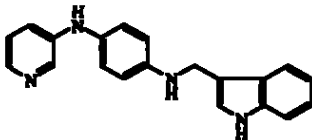
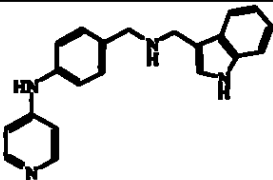
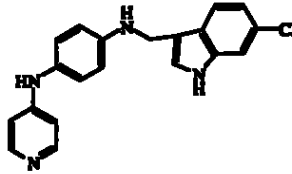
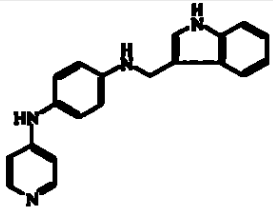
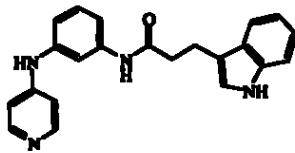
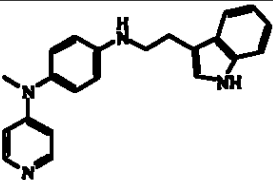
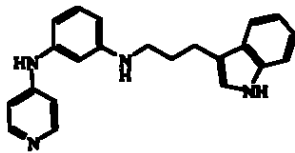
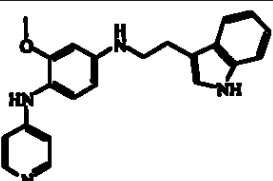
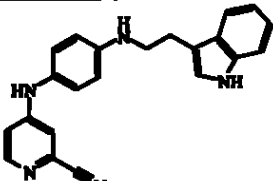
	
Comp. No. 39; pf. 146	.1,73 HCl; Comp. No. 40; pf. 136°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 41; pf. 188°C	.1,94 HCl .1,76 H ₂ O; Comp. No. 42; pf. 167°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 43; pf. 192°C	Comp. No. 44; pf. 90°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 45; pf. 144°C	.1,5 H ₂ O .1,99 C ₂ H ₂ O ₄ ; Comp. No. 46; pf. 119°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]

	
Comp. No. 47; pf. 184°C	Comp. No. 48; pf. 93°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 49; pf. 118°C	Comp. No. 50; pf. 162°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
.1,74 HCl; Comp. No. 51; pf. 145°C	Comp. No. 52; pf. 108°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 53; pf. 190°C	Comp. No. 54; pf. 58°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 55; pf. 164°C	Comp. No. 56; pf. 128°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]

	
Comp. No. 57; pf. 124°C	Comp. No. 58; pf. 190°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 59; pf. 70°C	Comp. No. 60; pf. 76°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 61; pf. 130°C	Comp. No. 62; pf. 84°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 63; pf. 207°C	.2,03 HCl; Comp. No. 64; pf. 240°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 65; pf. 105°C	.1,79 HCl; Comp. No. 66; pf. 162°C

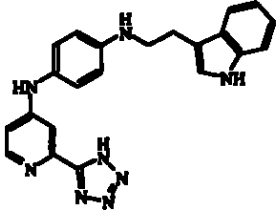
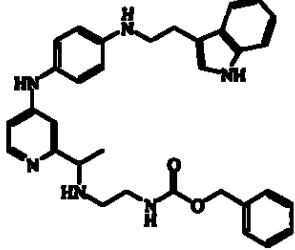
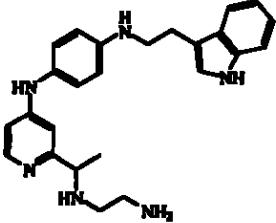
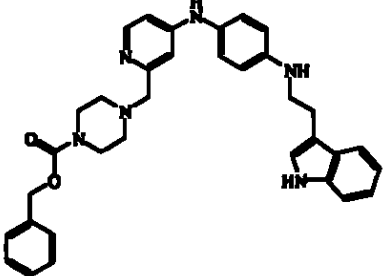
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
.1,61 C ₂ H ₂ O ₄ ; Comp. No. 67; pf. 115°C	.3HCl .3 H ₂ O; Comp. No. 68; pf. 198°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 69 ; ms. 432	Comp. No. 70; pf. 148°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 71; pf. 170°C	Comp. No. 72; pf. 102°C
Ej. [B6]	Ej. [B6]
	
Comp. No. 73; pf. 80°C	Comp. No. 74; pf. 119°C
Ej. [B6]	Ej. [B6]
	
Comp. No. 75; pf. 110°C	.1,54 HCl; Comp. No. 76; pf. 130°C
Ej. [B6]	Ej. [B6]

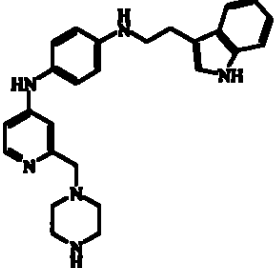
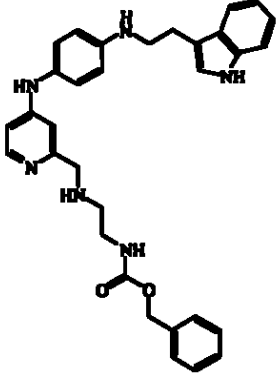
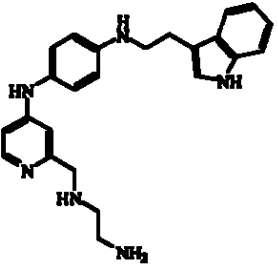
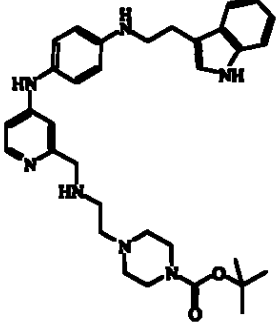
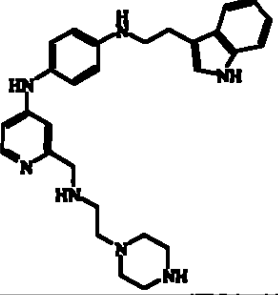
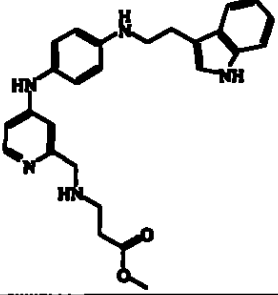
151

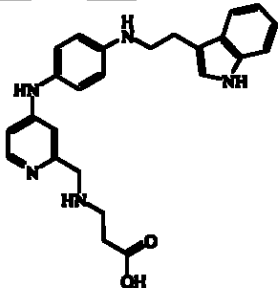
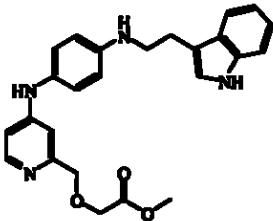
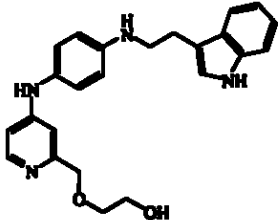
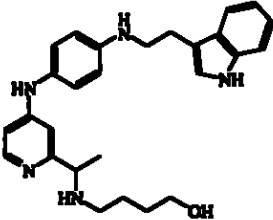
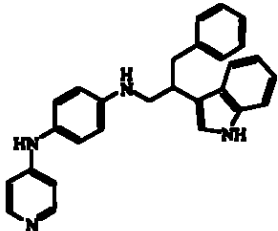
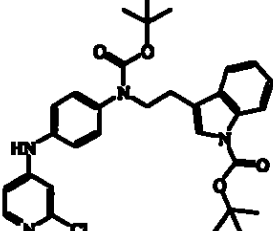
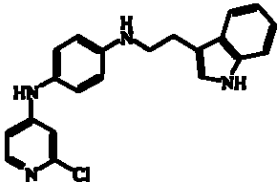
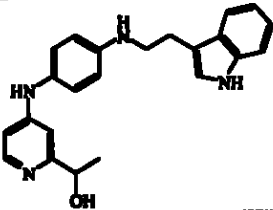
	
Comp. No. 77; pf. 174°C	Comp. No. 78;
Ej. [B6]	Ej. [B7]
	
Comp. No. 79; pf. 75°C	Comp. No. 80; pf. 98°C
Ej. [B7]	Ej. [B7]
	
Comp. No. 81; pf. 165°C	Comp. No. 82; pf. 225°C
Ej. [B7]	Ej. [B8]
	
Comp. No. 83; pf. 162°C	.1,85 HCl; Comp. No. 84; pf. 210°C
Ej. [B8]	Ej. [B8]
	
Comp. No. 85; pf. 110°C	Comp. No. 86; ms. 354
Ej. [B8]	Ej. [B12]

11.

155

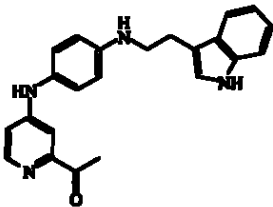
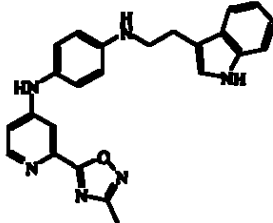
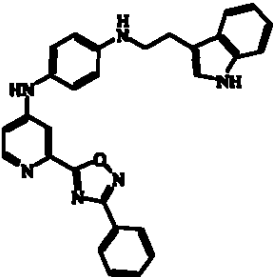
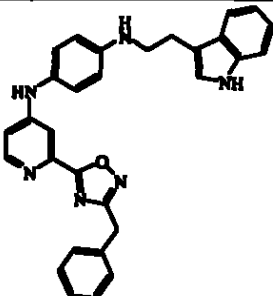
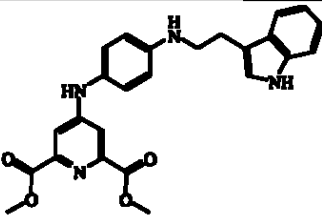
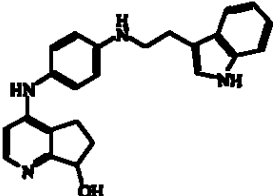
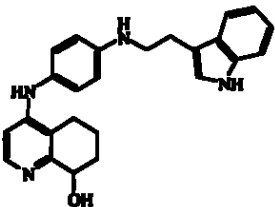
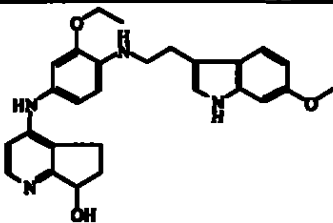
	
Comp. No. 87; pf. 210°C	Comp. No. 88; ms. 549
Ej. [B13]	Ej. [B14]
	
Comp. No. 89; ms. 415	Comp. No. 90; ms. 561
Ej. [B15]	Ej. [B16]

	
Comp. No. 91; ms. 427	Comp. No. 92; ms. 535
Ej. [B17]	Ej. [B18]
	
Comp. No. 93; ms. 401	Comp. No. 94; ms. 570
Ej. [B19]	Ej. [B20]
	
Comp. No. 95; ms. 470	Comp. No. 96; ms. 444
Ej. [B21]	Ej. [B22]

	
Comp. No. 97; ms. 430	Comp. No. 98; ms. 431
Ej. [B23]	Ej. [B24]
	
Comp. No. 99; ms. 403	Comp. No. 100; ms. 444
Ej. [B25]	Ej. [B26]
	
Comp. No. 101; ms. 419	Comp. No. 102; ms. 563
Ej. [B27]	Ej. [B28]
	
Comp. No. 103; ms. 363	Comp. No. 104; ms. 373
Ej. [B29]	Ej. [B30]

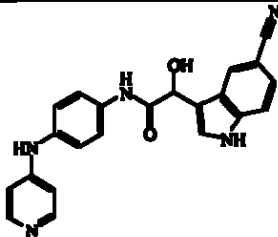
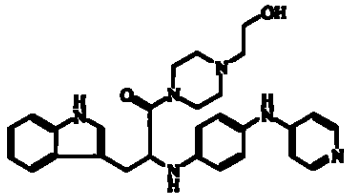
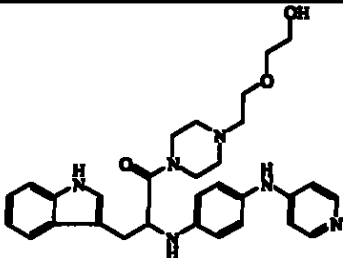
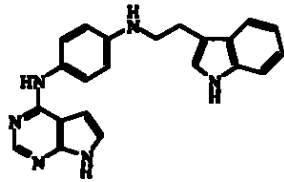
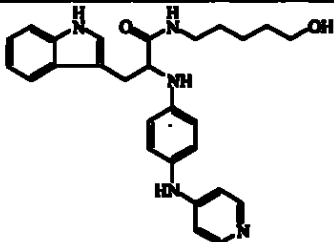
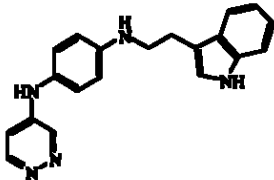
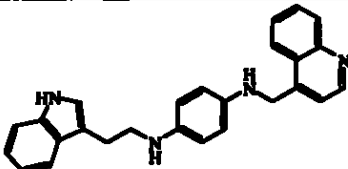
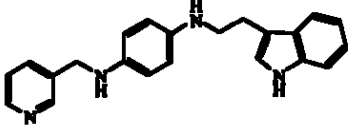
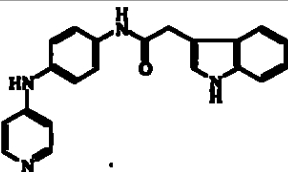
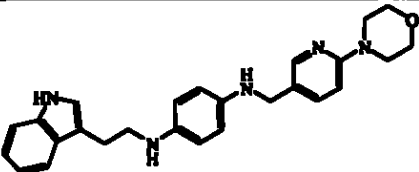
158

155

	
Comp. No. 105; ms. 371	Comp. No. 106; ms. 411
Ej. [B31]	Ej. [B32]
	
Comp. No. 107; pf. 170-174°C	Comp. No. 108; pf. 169-161°C
Ej. [B33]	Ej. [B34]
	
Comp. No. 109; ms. 445	Comp. No. 110; pf. 136°C
Ej. [B35]	Ej. [B36]
	
Comp. No. 111; pf. 104°C	Comp. No. 112; pf. 194°C
Ej. [B37]	Ej. [B38]

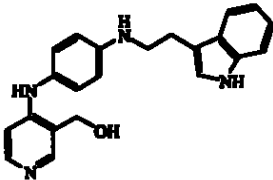
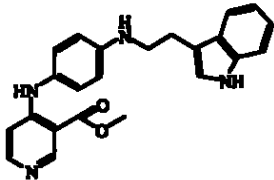
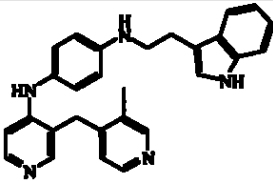
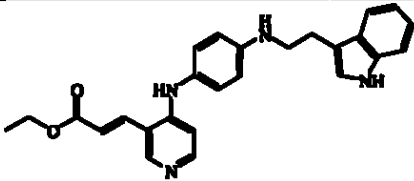
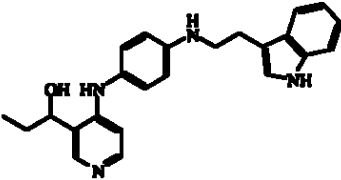
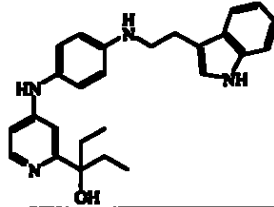
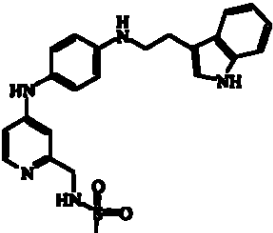
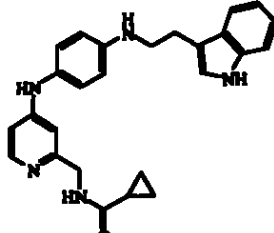
159

50

	
Comp. No. 113; pf. 154°C	Comp. No. 115; ms. 485
Ej. [B39]	Ej. [B42]
	
Comp. No. 116; ms. 529	Comp. No. 117; pf. 211°C
Ej. [B43]	Ej. [B44]
	
Comp. No. 118; ms. 457	Comp. No. 119;
Ej. [B45]	Ej. [B46]
	
Comp. No. 120; ms. 393	.2 HCl; Comp. No. 121; pf. 130°C
Ej. [B47]	Ej. [B48]
	
Comp. No. 114; pf. 230°C	Comp. No. 122; ms. 427

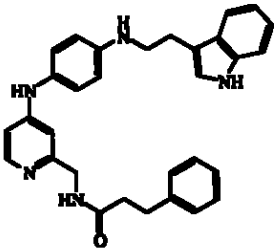
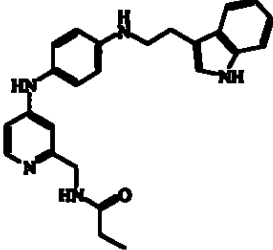
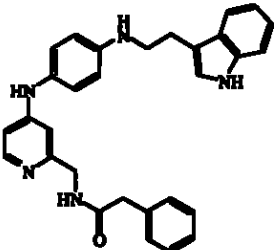
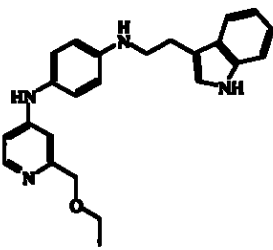
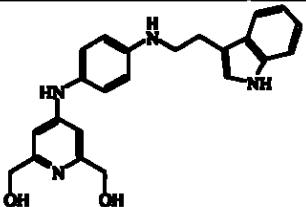
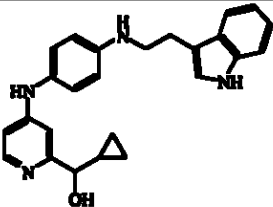
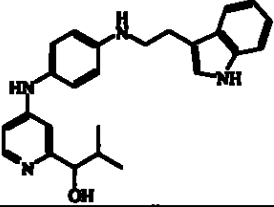
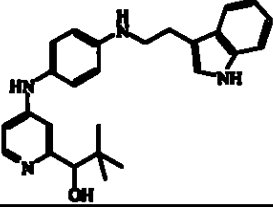
120

157

Ej. [B8]	Ej. [B9]
	
Comp. No. 123; ms. 359	Comp. No. 124; pf. 149°C
Ej. [B12]	Ej. [B12]
	
Comp. No. 125; ms. 434	Comp. No. 126; pf. 86°C
Ej. [B12]; del int. 42	Ej. [B12]; del int. 43
	
Comp. No. 127; pf. 78°C	Comp. No. 128; ms. 415
Ej. [B12]; del int. 44	Ej. [B12]; del int. 45
	
Comp. No. 129; ms. 436	Comp. No. 130; ms. 426
Ej. [B12]; del int. 46	Ej. [B12]; del int. 47

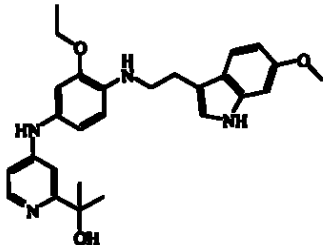
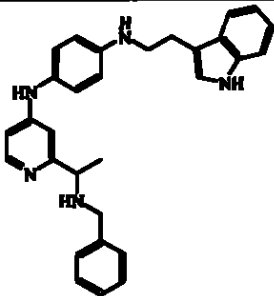
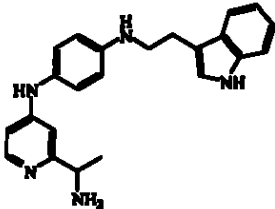
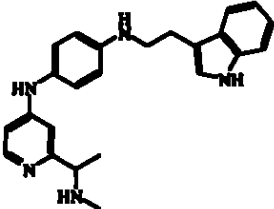
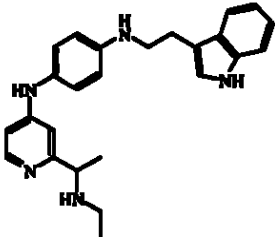
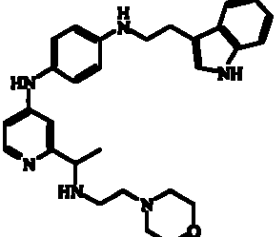
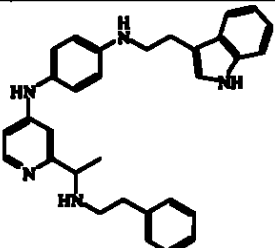
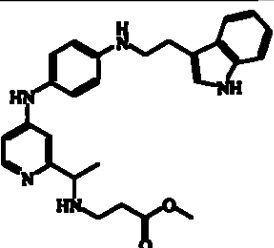
164

158

	
Comp. No. 131; ms. 490	Comp. No. 132; ms. 414
Ej. [B12]; del int. 48	Ej. [B12]; del int. 49
	
Comp. No. 133; ms. 476	Comp. No. 134; ms. 387
Ej. [B12]; del int. 50	Ej. [B12]
	
Comp. No. 135; pf. 174-176°C	Comp. No. 136; pf. 178-185°C
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 51
	
Comp. No. 137; ms. 401	Comp. No. 138; ms. 415
Ej. [B12]; del int. 53	Ej. [B12]

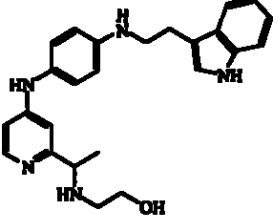
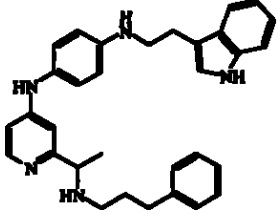
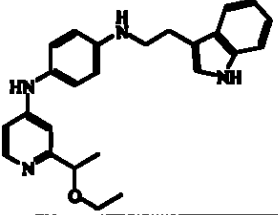
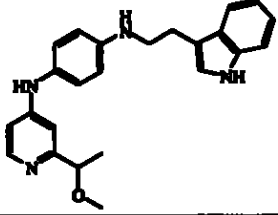
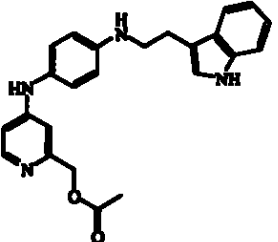
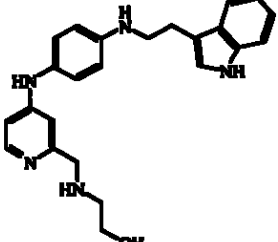
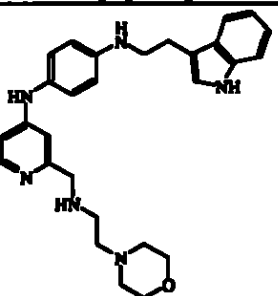
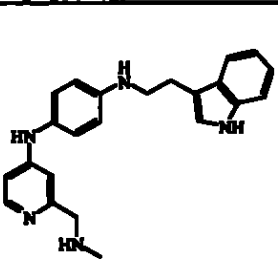
162

159

	
Comp. No. 139; ms. 461	Comp. No. 140; ms. 462
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 54
	
Comp. No. 141; ms. 372	Comp. No. 142; ms. 386
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 55
	
Comp. No. 143; ms. 400	Comp. No. 144; ms. 485
Ej. [B12]; del int. 56	Ej. [B12]; del int. 57
	
Comp. No. 145; ms. 476	Comp. No. 146; ms. 458
Ej. [B12]; del int. 58	Ej. [B12]; del int. 59

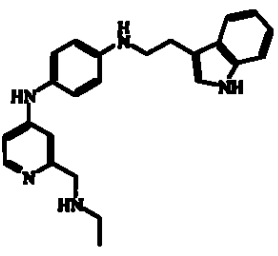
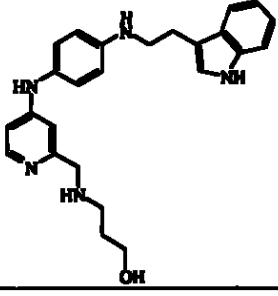
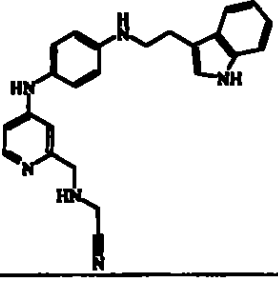
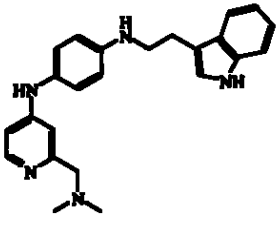
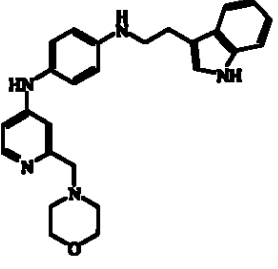
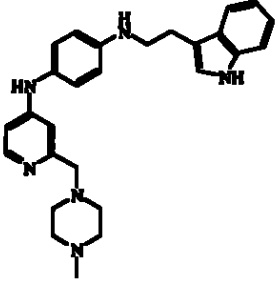
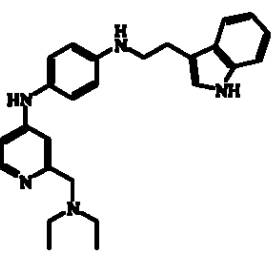
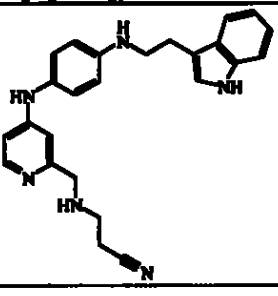
143

160

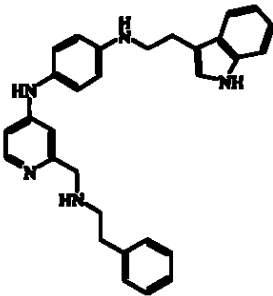
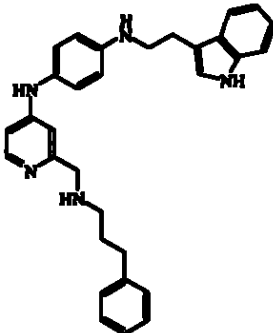
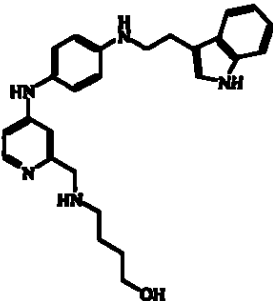
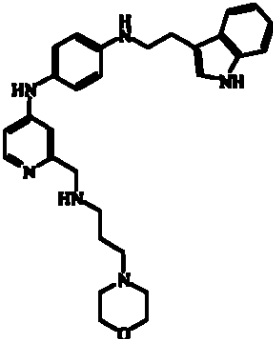
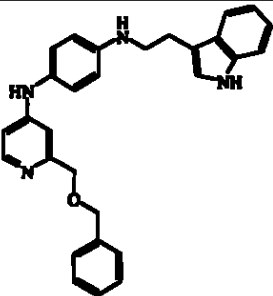
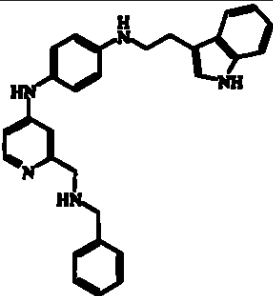
	
Comp. No. 147; ms. 416	Comp. No. 148; ms. 490
Ej. [B12]; del int. 60	Ej. [B12]; del int. 61
	
Comp. No. 149; ms. 401	Comp. No. 150; ms. 387
Ej. [B12]; del int. 62	Ej. [B12]; del int. 63
	
Comp. No. 151; ms. 401	Comp. No. 152; ms. 402
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 64
	
Comp. No. 153; ms. 471	Comp. No. 154; ms. 372
Ej. [B12]; del int. 65	Ej. [B12]; del int. 66

NA

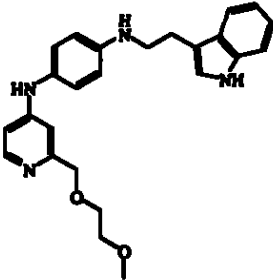
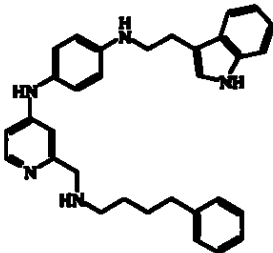
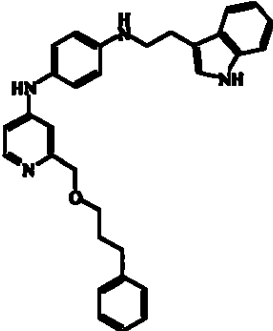
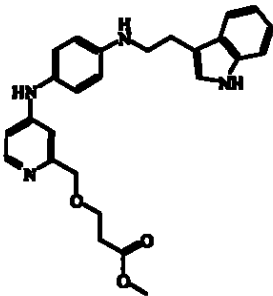
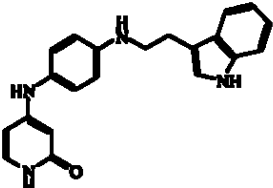
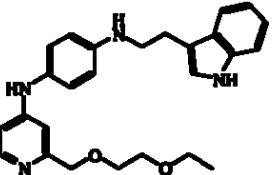
161

	
Comp. No. 155; ms. 386	Comp. No. 156; ms. 416
Ej. [B12]; del Int. 67	Ej. [B12]; del int. 69
	
Comp. No. 157; ms. 397	Comp. No. 158; ms. 386
Ej. [B12]; del Int. 70	Ej. [B12]
	
Comp. No. 159; ms. 428	Comp. No. 160; ms. 441
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del Int. 71
	
Comp. No. 161; ms. 414	Comp. No. 162; ms. 411
Ej. [B12]; del int. 72	Ej. [B12]; del int. 73

165

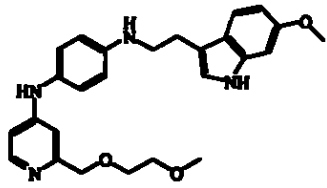
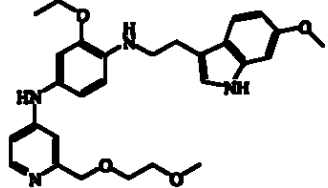
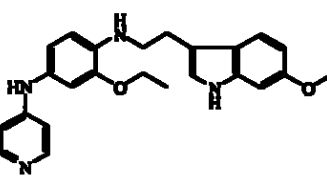
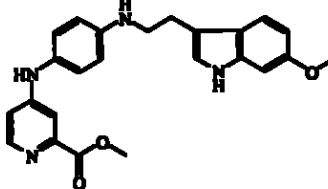
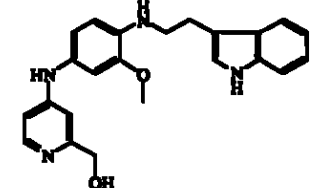
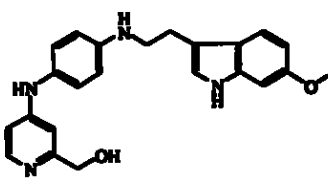
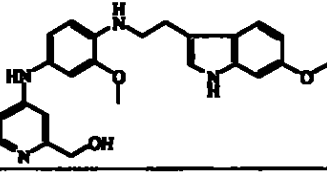
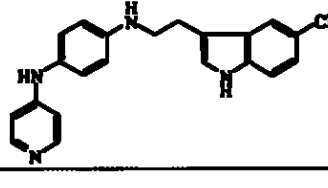
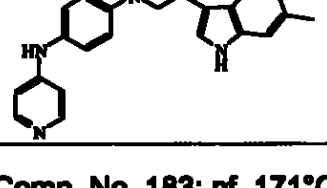
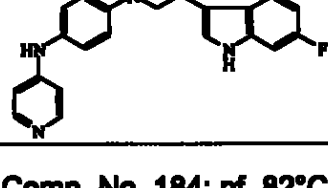
	
Comp. No. 163; ms. 462	Comp. No. 164; ms. 476
Ej. [B12]; del int. 74	Ej. [B12]; del int. 75
	
Comp. No. 165; ms. 430	Comp. No. 166; ms. 485
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 76
	
Comp. No. 167; ms. 449	Comp. No. 168; ms. 448
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 77

163

	
Comp. No. 169; ms. 417	Comp. No. 170; ms. 490
Ej. [B12]; del int. 78	Ej. [B12]; del int. 79
	
Comp. No. 171; ms. 477	Comp. No. 172; ms. 445
Ej. [B12]; del int. 80	Ej. [B12]
	
Comp. No. 173; ms. 345	Comp. No. 174; ms. 431
Ej. [B12]	Ej. [B12]; del int. 81

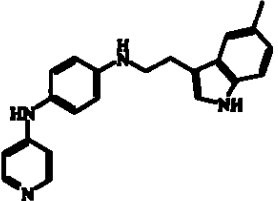
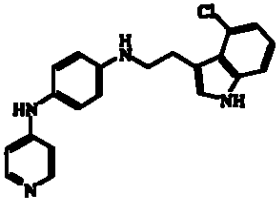
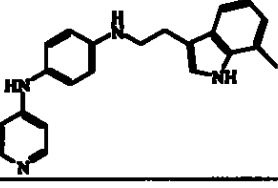
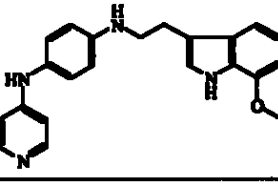
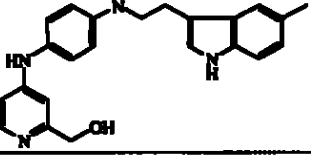
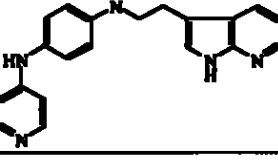
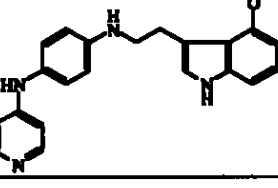
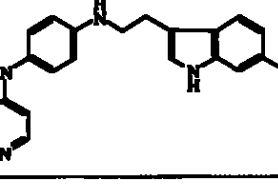
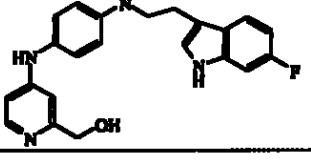
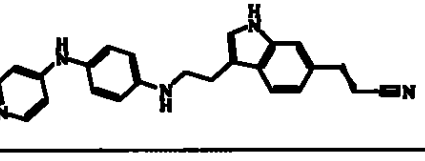
167

164

	
Comp. No. 175; ms. 447	Comp. No. 176; ms. 491
Ej. [B12]; del int. 78	Ej. [B12]
	
Comp. No. 177; ms. 402	Comp. No. 178; ms. 416
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 179; ms. 388	Comp. No. 180; pf. 190°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 181; pf. 200°C	.041 HCl; Comp. No. 182; pf. 114°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 183; pf. 171°C	Comp. No. 184; pf. 82°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]

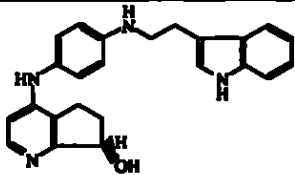
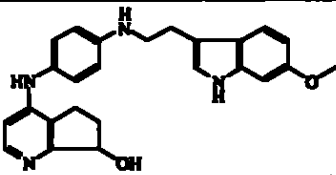
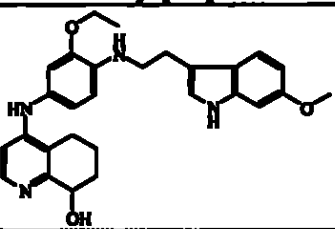
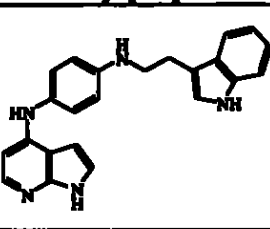
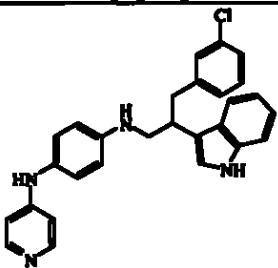
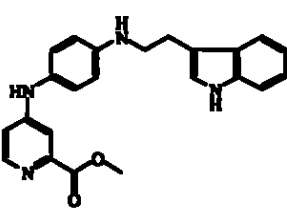
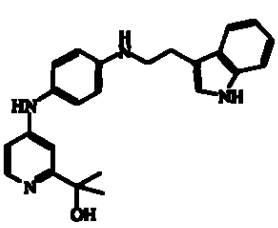
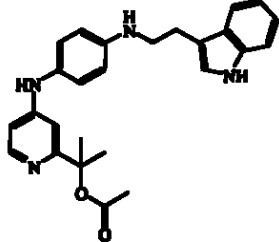
163

165

	
Comp. No. 185; pf. 64°C	Comp. No. 186; pf. 169°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 187; pf. 76°C	Comp. No. 188; pf. 64°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 189; pf. 82°C	Comp. No. 190; pf. 182°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 191; pf. 88°C	Comp. No. 192; pf. 89°C
Ej. [B2]	Ej. [B2]
	
Comp. No. 193; pf. 146°C	Comp. No. 194; mezcla E/Z (80/20)
Ej. [B2]	Ej. [B2]

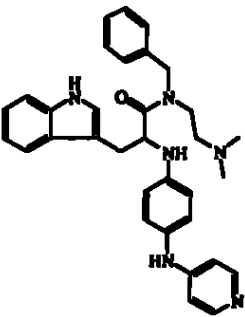
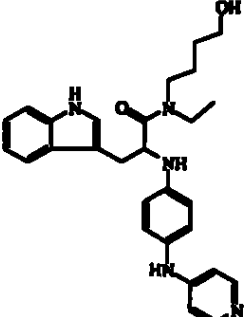
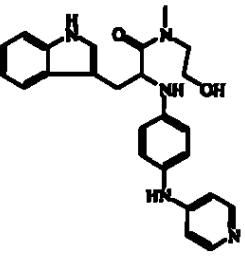
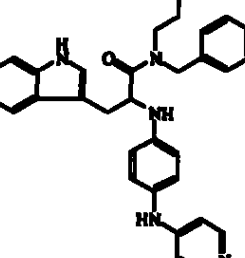
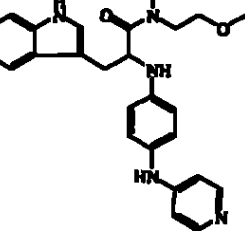
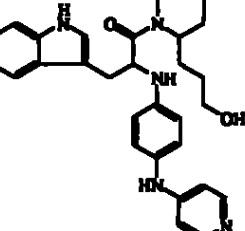
169

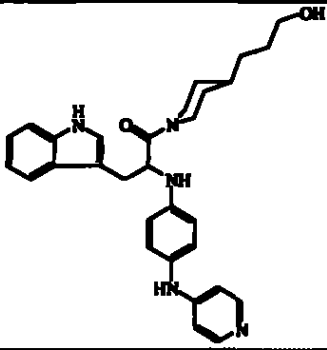
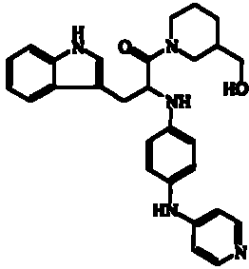
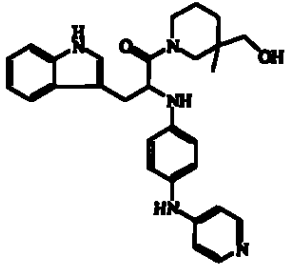
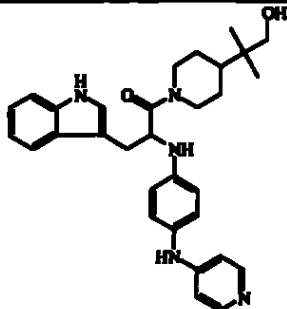
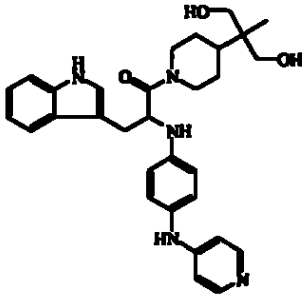
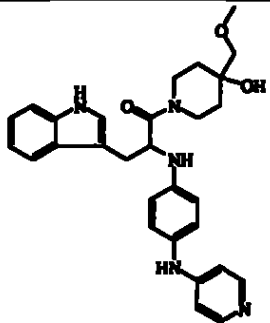
166

	
Comp. No. 195; (A); pf. 112°C	Comp. No. 196; pf. 118°C
Ej. [B4]	Ej. [B4]
	
Comp. No. 197; pf. 110°C	Comp. No. 198; ms. 388
Ej. [B5]	Ej. [B26]
	
Comp. No. 199; ms. 453	Comp. No. 200; pf. 100-104°C
Ej. [B27]	Ej. [B30]
	
Comp. No. 201; ms. 387	Comp. No. 202; ms. 429
Ej. [B30]	Ej. [B30]

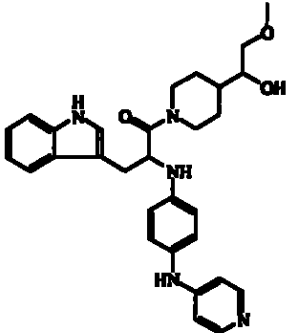
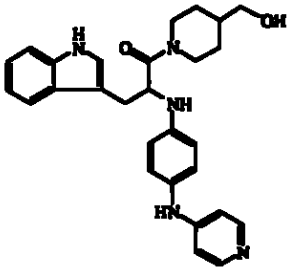
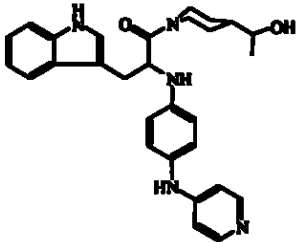
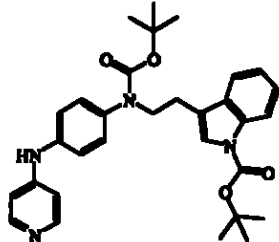
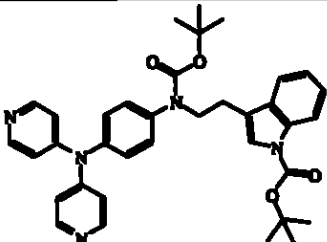
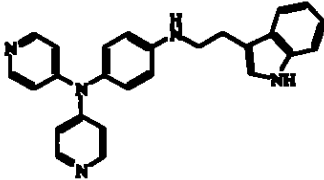
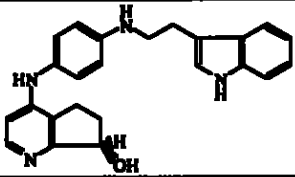
170

Comp. No. 203; ms. 387	Comp. No. 204; ms. 397
Ej. [B30]; del Int. 82	Ej. [B30]; del int. 52
Comp. No. 205; pf. 80-90°C	Comp. No. 206; ms. 400
Ej. [B30]; del Int. 85	Ej. [B30]
Comp. No. 207; ms. 533	Comp. No. 208; ms. 455
Ej. [B45]	Ej. [B45]
Comp. No. 209; ms. 455	Comp. No. 210; ms. 469
Ej. [B45]	Ej. [B45]

	
Comp. No. 211; ms. 532	Comp. No. 212; ms. 471
Ej. [B45]	Ej. [B45]
	
Comp. No. 213; ms. 429	Comp. No. 214; ms. 505
Ej. [B45]	Ej. [B45]
	
Comp. No. 215; ms. 443	Comp. No. 216; ms. 497
Ej. [B45]	Ej. [B45]

	
Comp. No. 217; ms. 497	Comp. No. 218; ms. 469
Ej. [B45]	Ej. [B45]
	
Comp. No. 219; ms. 483	Comp. No. 220; ms. 511
Ej. [B45]	Ej. [B45]
	
Comp. No. 221; ms. 527	Comp. No. 222; ms. 499
Ej. [B45]	Ej. [B45]

170

	
Comp. No. 223; ms. 513	Comp. No. 224; ms. 469
Ej. [B45]	Ej. [B45]
	
Comp. No. 225; ms. 483	Comp. No. 226; ms. 529
Ej. [B45]	Ej. [B28]; del int. 23
	
Comp. No. 227; ms. 606	Comp. No. 228; pf. 131-134°C
Ej. [B28]; del int. 23	Ej. [B29]; del comp. 227
	
Comp. No. 229; (B)	
Ej. [B4]	

C. Ejemplo farmacológico:

174

Las células U87MG son células de glioblastoma humanas con p53 de tipo salvaje. En esta línea celular MDM2 controla firmemente la expresión de p53.

La capacidad de los compuestos de preservar p53 en las células U87MG se midió con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de p53. El ensayo de p53 es un Inmunoensayo enzimático "sandwich" que emplea dos anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo policlonal, específico para la proteína p53, se ha inmovilizado en la superficie de los pocillos plásticos. Cualquier p53 presente en la muestra que desea evaluarse se unirá al anticuerpo de captura. El anticuerpo policlonal detector biotinilado también reconoce a la proteína p53, y se unirá a cualquier p53 que haya sido retenida por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, por su parte, está unido por estreptoavidina conjugada con peroxidasa de rábano. La peroxidasa de rábano cataliza la conversión del sustrato cromogénico o-fenilendiamina, la intensidad del cual es proporcional a la cantidad de proteína p53 adherida a la placa. El producto de reacción coloreado se cuantifica usando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra a través de la construcción de una curva estándar usando concentraciones conocidas de proteína purificada recombinante p53 marcada con HIS (ver el ejemplo C.1.).

La actividad celular de los compuestos de fórmula (I) se determinó en células tumorales U87MG usando un ensayo colorimétrico para determinar la toxicidad o supervivencia de las células (ver el ejemplo C.2).

C.1. ELISA para p53

Se cultivaron células U87MG (ATCC) en medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero fetal de ternero al 10% (FCS), L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM, 1,5 g/l de bicarbonato de sodio y gentamicina a 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂.

Las células U87MG se sembraron a razón de 30.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, se cultivaron durante 24 horas y se trataron con

compuesto durante 16 horas a 37°C en una incubadora humidificada. Luego de la incubación, se lavaron las células una vez con solución salina tamponada con fosfato y se agregaron 30 µl, por pocillo, de buffer de RIPA con bajo contenido de sal (tris 20 mM, pH7,0, EDTA 0,5 mM, 1% de Nonidet P40, 0,5% de DOC, 0,05% de SDS, PMSF 1mM, 1 µg/ml de aprotinina y 0,5 µ/ml de leupeptina). Se colocaron las placas sobre hielo durante 30 minutos para completar la lisis. Se detectó proteína p53 en los lisados usando el ELISA sándwich, que se describe a continuación.

Se recubrieron placas de 96 pocillos de poliestireno EIA/RIA (Costar 9018) con el anticuerpo de captura pAb122 (Roche 1413147) a una concentración de 2 µg/ml en buffer de recubrimiento (NaHCO₃ 0,1 M pH 8,2), 50 µl por pocillo. Se permitió que el anticuerpo se adhiriera hasta la mañana siguiente a 4°C. Las placas recubiertas se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS)/0,05% de Tween 20 y se agregaron 300 µl de buffer de bloqueo (PBS, albúminas de suero bovino al 1% (BSA)), durante un período de incubación de 2 horas a temperatura ambiente. Se realizaron diluciones de proteína purificada recombinante p53 marcada con HIS, que oscilaba desde 3-200 ng/ml, en buffer de bloqueo y se usaron como estándares.

Se lavaron las placas dos veces con PBS/0,05% de Tween 20 y buffer de bloqueo o se agregaron estándares a razón de 80 µl/pocillo. A los estándares, se agregaron 20 µl de buffer de lisis. Se agregaron las muestras a los otros pocillos a razón de 20 µl de lisado/pocillo. Luego de una incubación hasta la mañana siguiente a 4°C, se lavaron las placas dos veces con PBS/0,05% de Tween 20. Se agregaron a cada pocillo alícuotas de 100 µl de anticuerpo policlonal secundario p53 (FL-393) (Tebublo, sc-6243) a una concentración de 1 µg/ml en buffer de bloqueo y se dejaron adherir durante 2 horas a temperatura ambiente. Se lavaron las placas tres veces con PBS/0,05% de Tween 20. Se agregó anticuerpo de

123

detección anti-conejo HRP (sc-2004, Tebubio) a 0,04 µg/ml en PBS/1% de BSA y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas tres veces con PBS/0,05% de Tween 20 y se agregaron 100 µl de buffer de sustrato (el buffer de sustrato se preparó inmediatamente antes de usar agregando 1 comprimido de 10 mg de o-fenilendiamina (OPD) de Sigma y 125 µl de H₂O₂ 3% a 25 ml de buffer de OPD: ácido cítrico 35 mM, Na₂HPO₄ 132 mM, pH 5,6). Luego de 5 a 10 minutos, la reacción coloreada se interrumpió agregando 50 µl de buffer de detención (H₂SO₄ 1 M) por pocillo. Se midió la absorbancia a longitudes de onda mixtas de 450/655 nm usando un lector de microplacas Biorad y luego se analizaron los resultados.

Para cada experimento, se corrieron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y un blanco de incubación (que no contenía células o fármacos). El valor del blanco se sustrajo de todos los valores de control y de las muestras. Para cada muestra, el valor de p53 (en unidades de absorbancia) se expresó como el porcentaje del valor respecto de la p53 presente en el control. La preservación porcentual superior al 130% se definió como significativa. Aquí los efectos de los compuestos experimentales se expresan como la dosis más baja que da por lo menos el 130% del valor para la p53 presente en el control (LAD) (ver tabla F-2).

C.2. Ensayo de proliferación

Todos los compuestos evaluados se disolvieron en DMSO y se realizaron diluciones adicionales en medio de cultivo. Las concentraciones finales de DMSO nunca excedieron el 0,1% (v/v) en los ensayos de proliferación celular. Los controles contenían células U87MG y DMSO sin compuesto y los blancos contenían DMSO pero no células.

Se sembraron células U87MG en placas de cultivo de 96 pocillos a razón de 3000 células/pocillo/100 µl. 24 horas después, se cambió el medio y se

127

agregaron el compuesto y/o solvente hasta un volumen final de 200 μ l. Luego de 4 días de incubación, se reemplazó el medio por 200 μ l de medio fresco y se determinó el crecimiento celular usando un ensayo basado en MTT. Por lo tanto, se agregaron 25 μ l de la solución de MTT (0,5% de MTT grado investigación de Serva en solución salina tamponada con fosfato) a cada pocillo y las células se incubaron en forma adicional durante 2 horas a 37°C. Luego se aspiró el medio con cuidado y el producto azul MTT-formazan se disolvió agregando a cada pocillo 25 μ l de glicina 0,1M y 100 μ l de DMSO. Se agitaron las placas durante otros 10 min en un agitador de microplacas antes de leer la absorbancia a 540 nm mediante un lector de microplacas Biorad.

Dentro de un experimento, los resultados para cada condición experimental son el promedio de tres pocillos idénticos. Para fines de selección inicial, los compuestos se evaluaron a una concentración fija única de 10^{-5} M. Para los compuestos activos, los experimentos se repitieron para establecer curvas de concentración-respuesta completas. Para cada experimento, se corrieron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y un blanco de incubación (que no contenía células o fármacos). El valor blanco se sustrajo de todos los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor para el crecimiento celular (en unidades de absorbancia) se expresó como porcentaje del valor promedio para el crecimiento celular respecto del control. Cuando correspondió, se calcularon los valores de IC_{50} (concentración de fármaco necesaria para reducir el crecimiento celular hasta el 50% del control) usando análisis de probit para datos graduados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2nd Ed. Chapter 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). Aquí, los efectos de los compuestos experimentales se expresan como pIC_{50} (el valor log negativo del valor de IC_{50}) (ver tabla F-2).

Tabla F-2: La Tabla F-2 enumera los resultados de los compuestos que se evaluaron de acuerdo con el ejemplo C.1 y C.2.

Comp. No.	Elsa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
1	3,0E-08	> 8,0
2	3,0E-07	7,2
3	> 1,0E-05	5,3
4	3,0E-08	8,0
5	3,0E-08	
6	> 1,0E-05	5,5
7	1,0E-05	5,7
8	> 1,0E-05	5,3
9	> 1,0E-05	
10	> 1,0E-05	5,9
11	> 1,0E-05	5,3
12	3,0E-07	7,9
13	1,0E-07	7,8
14	3,0E-07	7,4
15	> 1,0E-05	7,3
16	> 1,0E-05	7,4
17	> 1,0E-05	6,2
18	1,0E-07	6,3
19	3,0E-07	6,7
20	3,0E-07	7,0
21	3,0E-08	8,0
22	1,0E-07	7,7
23	1,0E-06	6,4
24	1,0E-07	> 8,0
25	> 1,0E-05	7,4
26	3,0E-06	7,0
27	3,0E-06	7,1
28	> 1,0E-05	6,7
29	3,0E-06	6,6
30	> 1,0E-05	6,5
31	> 1,0E-05	5,9

175

176

Comp. No.	Elisa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
32	3,0E-08	6,8
33	> 1,0E-05	7,2
34	> 1,0E-05	7,3
35	1,0E-08	7,4
36	1,0E-08	6,7
37	3,0E-07	6,8
38	> 1,0E-05	.
39	1,0E-05	6,2
40	> 1,0E-05	
41	> 1,0E-05	
42	> 1,0E-05	
43	> 1,0E-05	
44	> 1,0E-05	
45	> 1,0E-05	6,0
46	1,0E-08	6,8
47	1,0E-05	6,8
48	1,0E-05	6,8
49	> 1,0E-05	< 5,0
50	3,0E-08	7,0
51	> 1,0E-05	6,5
52	> 1,0E-05	6,3
53	> 1,0E-05	6,2
54	1,0E-08	6,9
55	3,0E-07	6,3
56	> 1,0E-05	5,8
57	> 1,0E-05	6,1
58	> 1,0E-05	< 5,0
59	1,0E-08	6,4
60	> 1,0E-05	7,0
61	> 1,0E-05	6,5
62	> 1,0E-05	5,8
63	> 1,0E-05	5,8
64	1,0E-08	6,4
65	> 1,0E-05	< 5,0

140

177

Comp. No.	Elisa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
66	3,0E-07	7,2
67	> 1,0E-05	5,9
68	> 1,0E-05	5,6
69	1,0E-07	7,0
70	> 1,0E-05	6,6
71	> 1,0E-05	6,1
72	> 1,0E-05	5,7
73	> 1,0E-05	6,3
74	> 1,0E-05	5,8
75	> 1,0E-05	5,5
76	> 1,0E-05	< 5,0
77	> 1,0E-05	5,5
78	> 1,0E-05	5,0
79	> 1,0E-05	5,6
82	> 1,0E-05	< 5,0
83	> 1,0E-05	5,5
84	> 1,0E-05	5,8
85	> 1,0E-05	6,8
86	> 1,00E-05	< 5,0
87	> 1,00E-05	< 5,0
88	> 1,00E-05	5,5
89	3,00E-08	5,4
90	> 1,00E-05	5,6
91	> 1,00E-05	5,6
92	> 1,00E-05	5,5
93	> 1,00E-05	< 5,0
95	> 1,00E-05	5,1
96	> 1,00E-05	< 5,0
97	1,00E-06	< 5,0
98	> 1,00E-05	5,4
99	1,00E-05	5,6
100	> 1,00E-05	5,4
101	> 1,00E-05	5,6
102	> 1,00E-05	< 5,0

181

Comp. No.	Elsa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
103	1,00E-05	5,4
104	3,00E-06	5,5
105	> 1,00E-05	5,1
106	> 1,00E-05	5,8
107	> 1,00E-05	
108	> 1,00E-05	
109	1,00E-06	< 5,0
110	1,00E-07	8,0
111	1,00E-07	7,1
112	1,00E-07	7,5
113	> 1,00E-05	< 5,0
114	> 1,00E-05	< 5,0
114	> 1,00E-05	< 5,0
115	> 1,00E-05	< 5,0
116	> 1,00E-05	< 5,0
117	> 1,00E-05	< 5,0
118	> 1,00E-05	< 5,0
119	> 1,00E-05	< 5,0
120	> 1,00E-05	5,3
121	> 1,00E-05	< 5,0
123		5,3
124		5,3
125	> 1,00E-05	5,4
126	> 1,00E-05	< 5,0
127	> 1,00E-05	5,1
128	> 1,00E-05	5,5
129	3,00E-06	5,7
130	> 1,00E-05	5,8
131	> 1,00E-05	5,6
132	> 1,00E-05	< 5,0
134	> 1,00E-05	5,9
135	1,00E-06	6,0
136	> 1,00E-05	5,7
137	> 1,00E-05	5,5

182

Comp. No.	Elisa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
138	> 1,00E-05	5,8
139	> 1,00E-05	5,7
140	> 1,00E-05	5,8
141	1,00E-05	5,4
142	3,00E-06	5,5
143	> 1,00E-05	5,5
144		5,5
145		5,8
146	> 1,00E-05	5,1
147	> 1,00E-05	5,3
148	3,00E-07	5,5
149	> 1,00E-05	5,7
150	1,00E-06	5,5
151	1,00E-08	< 5,0
152	> 1,00E-05	5,0
153	> 1,00E-05	5,8
154	> 1,00E-05	5,5
155	> 1,00E-05	5,7
156	> 3,00E-06	5,5
157	> 1,00E-05	5,8
158	> 1,00E-05	< 5,0
159	> 1,00E-05	5,5
160	> 1,00E-05	6,4
161	> 1,00E-05	6,0
162	> 1,00E-05	5,5
163	> 1,00E-05	5,5
164	> 1,00E-05	5,8
165	3,00E-06	5,3
166	> 1,00E-05	< 5,0
167	> 1,00E-05	5,4
168	> 1,00E-05	5,7
169	> 1,00E-05	6,4
170	3,00E-07	5,5
171	> 1,00E-05	< 5,0

183

Comp. No.	Elsa para p53 LAD		Proliferación celular pIC ₅₀
172	>	1,00E-05	< 5,0
173	>	1,00E-05	< 5,0
174	>	1,00E-05	
175	>	1,00E-05	
176		3,00E-06	
177		3,00E-07	7,3
178	>	1,00E-05	5,8
179		3,00E-06	6,8
180	>	1,00E-05	6,2
181		3,00E-07	6,8
182	>	1,00E-05	5,8
183		1,00E-05	6,3
184	>	1,00E-05	6,0
185		3,00E-06	5,7
186		1,00E-06	6,0
187		1,00E-06	6,4
188		1,00E-06	6,1
189	>	1,00E-05	5,5
190	>	1,00E-05	5,4
191	>	1,00E-05	5,5
192		1,00E-06	< 5,0
193		3,00E-06	6,0
194	>	1,00E-05	5,2
195		1,00E-06	7,1
196	>	1,00E-05	6,7
197		1,00E-07	6,6
198		1,00E-06	5,9
199	>	1,00E-05	5,7
201	>	1,00E-05	5,5
202	>	1,00E-05	5,5
203	>	1,00E-05	5,5
204	>	1,00E-05	5,1
205		3,00E-06	6,1
206	>	1,00E-05	5,5

for

Comp. No.	Elsa para p53 LAD	Proliferación celular pIC ₅₀
207	> 1,00E-05	6,1
208	3,00E-06	< 5,0
209	> 1,00E-05	< 5,0
210	> 1,00E-05	< 5,0
211	3,00E-07	7,2
212	> 1,00E-05	5,8
213	3,00E-06	< 5,0
214	1,00E-06	< 5,0
215	> 1,00E-05	5,5
216	1,00E-06	5,6
217	> 1,00E-05	5,4
218	> 1,00E-05	< 5,0
219	> 1,00E-05	5,4
220	3,00E-06	5,2
221	> 1,00E-05	5,4
222	> 1,00E-05	5,4
223	> 1,00E-05	6,1
224	> 1,00E-05	5,4
225	> 1,00E-05	6,8
226	3,00E-06	5,5
227	> 1,00E-05	5,1
228	1,00E-06	5,1
229	1,00E-07	7,0

D. Ejemplo de composición: Comprímdos recubiertos

Preparación del núcleo del comprímido

Una mezcla de 100 g de un compuesto de fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón, se mezcla bien y luego se humidifica con una solución de 5 g de dodecil sulfato de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Luego se agregan 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla todo bien y se comprime hasta formar

145

182

comprimidos, suministrando 10.000 comprimidos, que comprende cada uno 10 mg de un compuesto de fórmula (I).

Recubrimiento

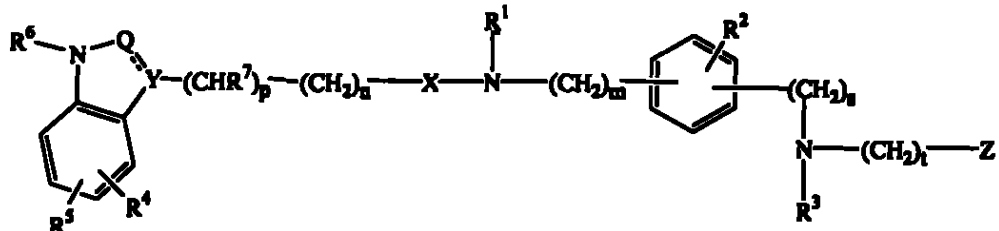
A una solución de 10 g de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se agrega una solución de 5 g de etil celulosa en 150 ml de diclorometano. Luego se agregan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. La última solución se agrega a la primera y luego se agregan 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinil-pirrolidona y 30 ml de suspensión de colorante concentrada y todo se homogeneiza. Los núcleos de los comprimidos se recubren con la mezcla obtenida de este modo en un aparato para recubrimiento.

186

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto de fórmula (I),



(I)

una forma de N-óxido, una de sus sales de adición o forma estereoquímicamente isomérica, en el cual

m es 0, 1, o 2 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

n es 0, 1, 2, o 3 y cuando n es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

p es 0, o 1 y cuando p es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

s es 0, o 1 y cuando s es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

t es 0 o 1 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

X es C(=O) o CHR⁸; donde

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, hidroxycarbonilo, arilalquiloiloxycarbonilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquiloiloxycarbonilo C₁₋₆, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilcarbonilo, alquiloiloxycarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo, y heteroarilo; piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquiloiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; pirrolidinilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de

134

hidroxi, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(dihidroxi)alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆(hidroxi)alquilo C₁₋₆;

R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₆(alquilo C₁₋₆) o hidroxialquil C₁₋₆(arilalquilo C₁₋₆);

$\text{---}\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{Q}}\text{---}\text{Y}<$ es $\text{---}\text{CR}^9=\text{C}<$ y entonces la línea punteada es un enlace, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{CH}<$, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{N}<$, $\text{---}\text{CHR}^9\text{---}\text{CH}<$ o $\text{---}\text{CHR}^9\text{---}\text{N}<$; donde

cada R⁹ es en forma independiente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₂, o alquilo C₁₋₁₂ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente de hidroxi, arilo, heteroarilo, amino, alquilo C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C₁₋₆, arilalquilpiperazinilo C₁₋₆, heteroarilalquilpiperazinilo C₁₋₆, cicloalquilpiperazinilo C₃₋₇ y cicloalquil C₃₋₇ alquilpiperazinilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, fenilitio, hidroxialquil C₁₋₆carbonilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, arilo y heteroarilo;

R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, hidroxi, amino o alquilo C₁₋₆; o

R⁴ y R⁵ juntos pueden formar de manera opcional un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

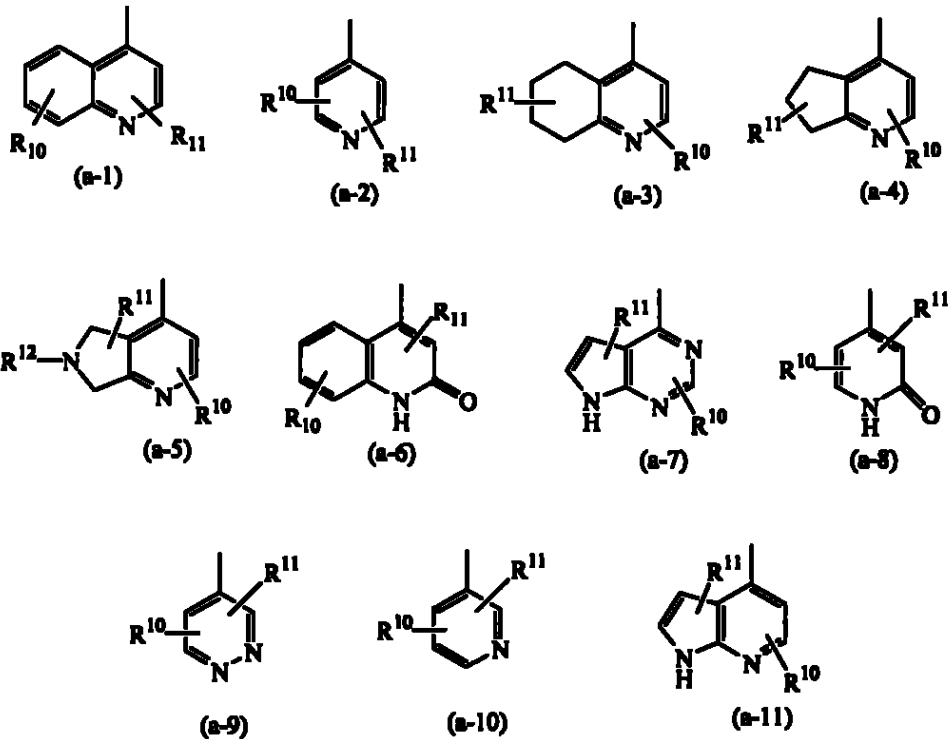
135

105

R⁶ es hidrógeno, alquiloilcarbonilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

cuando p es 1 entonces R⁷ es hidrógeno, arilalquilo C₁₋₆, hidroxí o heteroarilalquilo C₁₋₆;

Z es un radical seleccionado de



donde

cada R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxi, amino, alquilo C₁₋₆, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, clano, clanoalquilo C₁₋₆, tetrazoloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, heteroaril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, heteroarilalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, clidoalquilcarbonilo C₃₋₇, clidoalquilo C₃₋₇(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, hidroxi alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alqueno

184

126

C_{2-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , aminocarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilo, hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_v-(C(=O))_r-(CHR^{18})_u-NR^{13}R^{14}$; donde

v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando v es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

r es 0, o 1 y cuando r es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando u es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R^{18} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, alquiloxi C_{1-6} y arilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, amino, arilo y alquiloxi C_{1-6} ;

R^{13} y R^{14} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , arilalquilcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , $-(CH_2)_x-NR^{15}R^{16}$, alquilo C_{1-12} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, hidroxycarbonilo, ciano, alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilo o heteroarilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquiloxi C_{1-6} , arilo, amino, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; o

R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperazinilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , arilalquiloxicarbonilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} ; donde

170

187

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando k es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquiloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-12} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquilo C_{1-6} , arilo, y heteroarilo; y cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxil, alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, y heteroarilalquilo C_{1-6} ; o

R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, un piperazinilo o un piperazinilo sustituido con alquiloalquilo C_{1-6} ;

el arilo es fenilo o naftalenilo;

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido de manera opcional con uno dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxil, alquilo C_{1-6} , amino, polihaloalquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} ; y

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi y etilendioxi;

el heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahydrofuranilo;

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranilo puede estar sustituido de manera opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxil, alquilo C_{1-6} , amino, polihaloalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} ; y

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranoilo puede estar sustituido de manera opcional con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

11

con la salvedad de que

cuando m es 1, los sustituyentes del anillo fenilo distintos de R^2 se encuentran en la posición meta, s es 0 y t es 0, entonces Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) o (a-9).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual;

R^8 es hidrógeno, $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, arilalquiloilcarbonilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxil, piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxil, hidroxialquilo C_{1-8} , hidroxialquiloil C_{1-8} alquilo C_{1-8} , pirrolidinilo sustituido con hidroxialquilo C_{1-8} o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxil, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , alquiloil C_{1-8} alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} (dihidroxil)alquilo C_{1-8} o alquiloil C_{1-8} (hidroxil)alquilo C_{1-8} ; R^{17} y R^{18} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , di(alquilo C_{1-8})aminoalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{1-8} , alquiloil C_{1-8} alquilo C_{1-8} o hidroxialquilo C_{1-8} ;

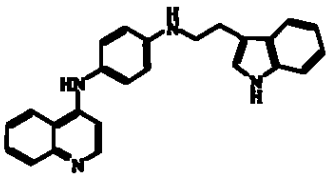
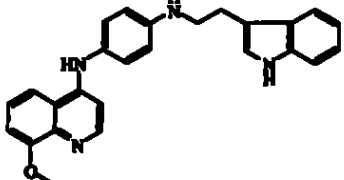
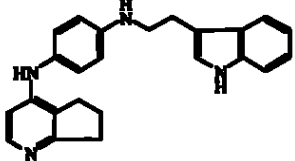
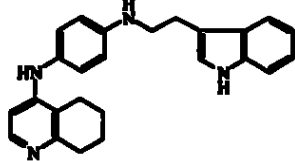
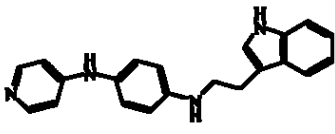
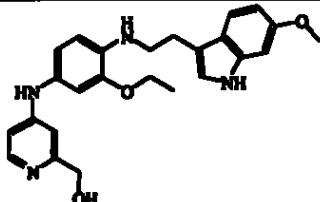
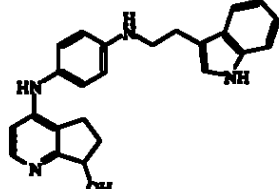
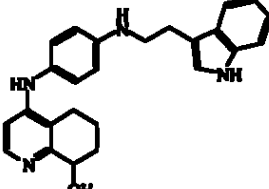
$-Q^{\cdots}Y<$ es $-CR^9=C<$ y entonces la línea punteada es un enlace, $-CHR^9-CH<$ o $-CHR^9-N<$; R^1 es hidrógeno, heteroarilo, alquiloilcarbonilo C_{1-8} , alquilo C_{1-12} o alquilo C_{1-12} sustituido con heteroarilo; R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} , alquiloil C_{1-8} , arilalquiloil C_{1-8} o fenilitio; R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} o heteroarilo; R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} , clano, cianoalquilo C_{1-8} , hidroxil o alquiloil C_{1-8} ; cuando p es 1 entonces R^7 es arilalquilo C_{1-8} o hidroxil; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) y (a-11); cada R^{10} o R^{11} se selecciona, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxil, amino, alquilo C_{1-8} , nitró, polihaloalquilo C_{1-8} , ciano, clanoalquilo C_{1-8} , tetrazolalquilo C_{1-8} , arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo C_{1-8} , aril(hidroxil)alquilo C_{1-8} , arilcarbonilo, alquilo C_{1-8} carbonilo, cicloalquiloilcarbonilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} (hidroxil)alquilo C_{1-8} , arilalquiloil C_{1-8} alquilo C_{1-8} , alquiloil C_{1-8} alquiloil C_{1-8}

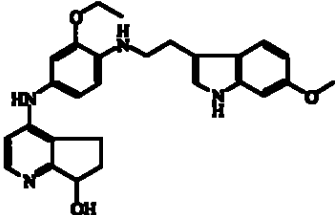
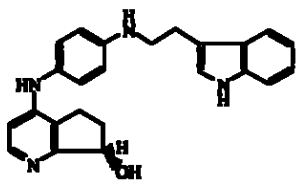
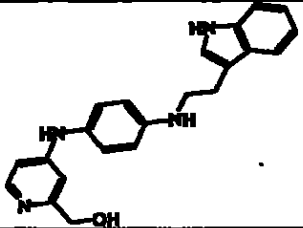
alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilloxicarbonilo C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_v(C=O)_u(CHR¹⁸)_u-NR¹³R¹⁴; v es 0 o 1; u es 0 o 1; R¹² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, -(CH₂)_k-NR¹⁵R¹⁶, alquilo C₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, hidroxicarbonilo, ciano, alquilo C₁₋₆carbonilo o arilo; R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperazínilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆ o arilalquilloxicarbonilo C₁₋₆; k es 2; R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilalquilloxicarbonilo C₁₋₆; k es 2; R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan, cada uno en forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilalquilloxicarbonilo C₁₋₆; R¹⁵ y R¹⁶ junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo o piperazínilo, o un piperazínilo sustituido con alquilloxicarbonilo C₁₋₆; arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; el heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; y cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆, arilo o arilalquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el cual
 m es 0; n es 1; p es 0; s es 0; t es 0; X es CHR⁶; R⁶ es hidrógeno; $-Q \cdots Y \leq$
 es $-CR^8=C<$; cada R⁸ es hidrógeno; R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o
 alquilo C₁₋₆; R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R³ es hidrógeno; R⁴ y R⁵ son,
 cada uno en forma independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; R⁹ es

hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); y R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxí o hidroalquilo C₁₋₆.

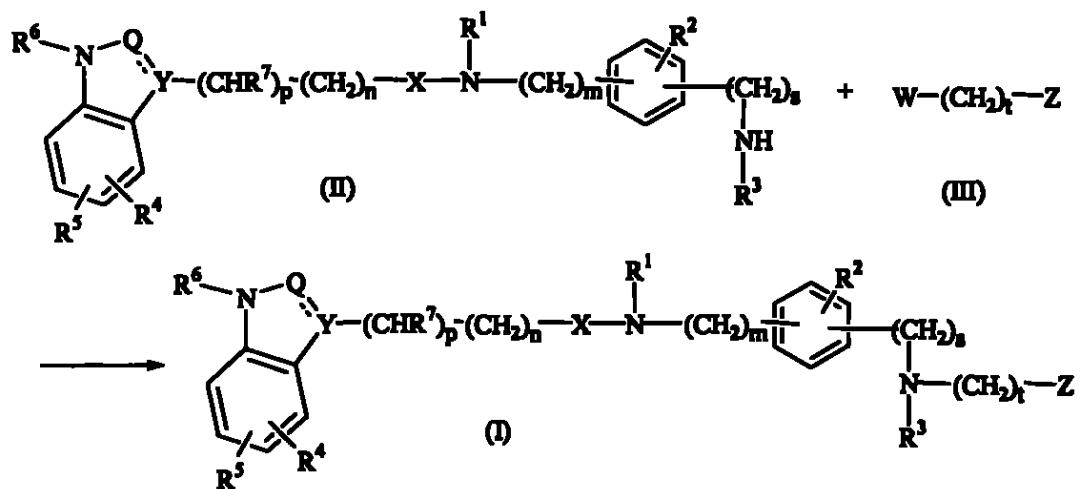
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en el cual el compuesto es el compuesto No. 1, el compuesto No. 21, el compuesto No. 4, el compuesto No. 5, el compuesto No. 36, el compuesto No. 69, el compuesto No. 110, el compuesto No. 111, el compuesto No. 229 y el compuesto No. 37.

	
Comp. No. 1; ,1,58 HCl	Comp. No. 21
	
Comp. No. 4	Comp. No. 5
	
Comp. No. 36	Comp. No. 69
	
Comp. No. 110	Comp. No. 111

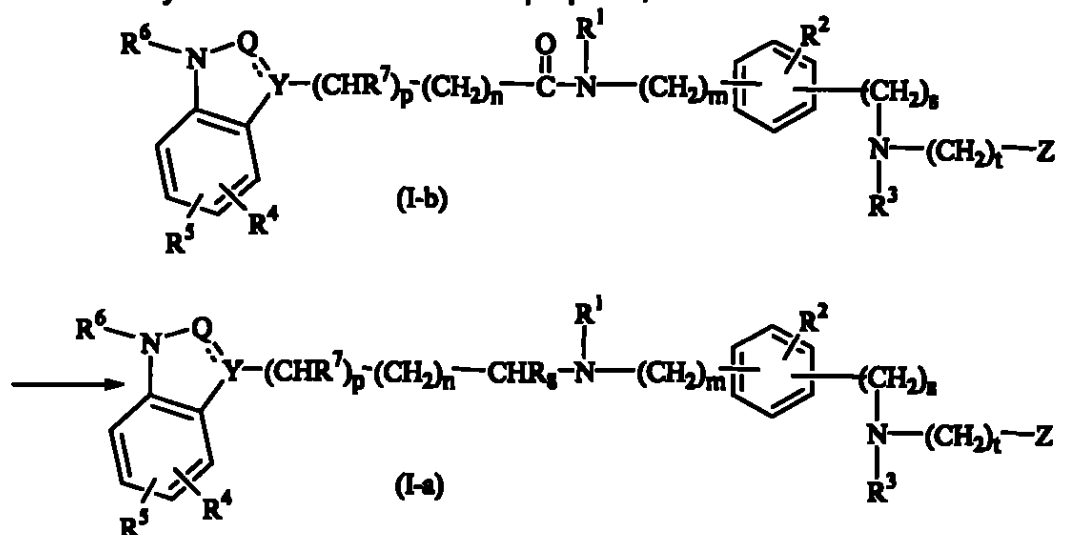
	
Comp. No. 112	Comp. No. 229; (B)
	
Comp. No. 37	

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4 para usar como medicamento.
6. Una composición farmacéutica que comprende vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y como componente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 hasta 4.
7. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 6 en el cual los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 hasta 4 se mezclan íntimamente.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por una interacción p53-MDM2.
9. Una combinación de un agente anti-cáncer y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4.
10. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por
- a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un intermediario de fórmula (III) en el que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo,

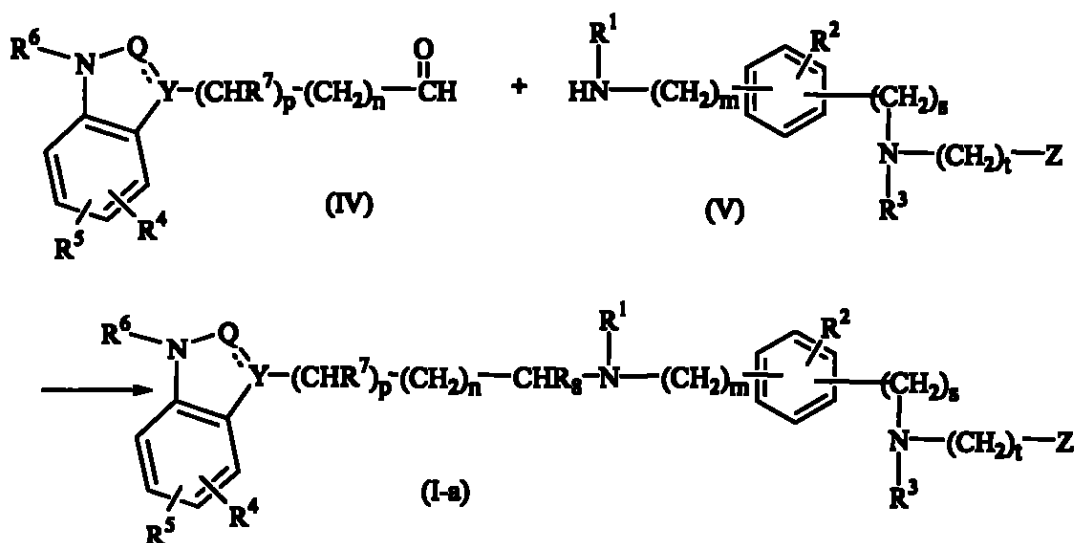
120



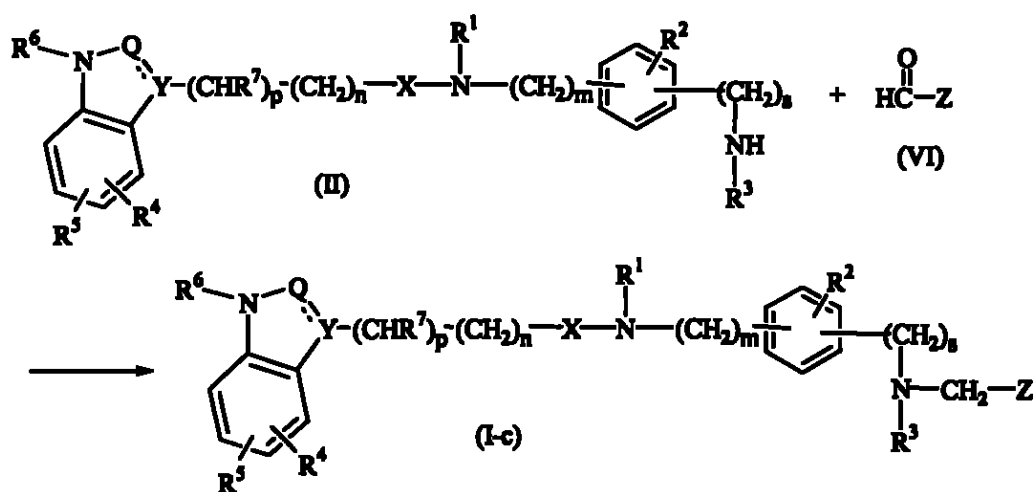
b) convertir un compuesto de fórmula (I) en el cual X es C(=O), denominados aquí compuestos de fórmula (I-b), en compuestos de fórmula (I), en los cuales X es CH₂, denominados aquí compuestos de fórmula (I-a), en presencia de hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado,



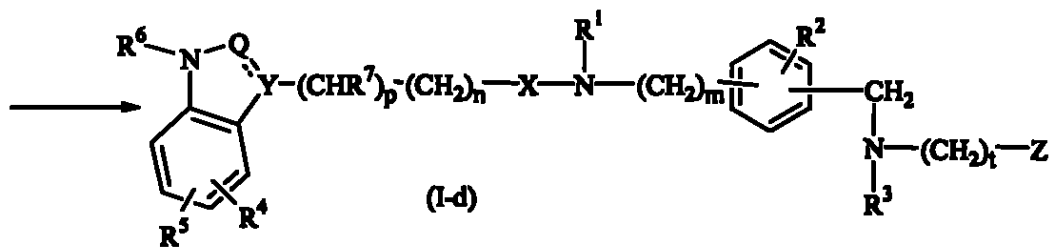
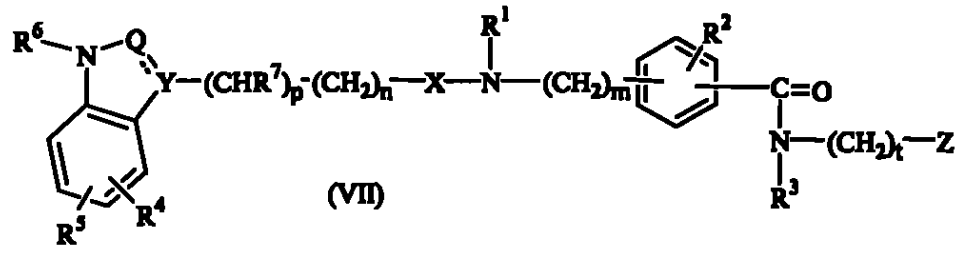
c) hacer reaccionar un carboxaldehído apropiado de fórmula (IV), con un intermediario de fórmula (V), en presencia de un reactivo apropiado, en un solvente apropiado,



d) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un carboxaldehído apropiado de fórmula (VI) con la formación de un compuesto de fórmula (I), en los que t es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-c), o



e) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (VII) con hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado, con la formación de un compuesto de fórmula (I), en los que s es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-d).



p.: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

195

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-03-08-132
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PCT

1/10

Copia en papel (No es para presentación)

VIII 2-1	Declaración: Autorización para solicitar y que se le otorgue una patente Declaración en cuanto a la autorización del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, para solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis,1(a)(ii), en caso de que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no sea apropiada: Nombre (APELLIDO, NOMBRE)	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/054604 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada para solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(i v)		un traspaso de LACRAMPE, Jean Fernand, Armand a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de MEYER, Christophe a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de CSOKA, Imre, Christian, Francis a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de VAN HIJFTE, Luc a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada como empleador del inventor, ARTS, Janine

195

VIII-2-1(i v)		un traspaso de SCHOENTJES, Bruno a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de WERMUTH, Camille, Georges a Prestwick Chemical Inc., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de GIETHLEN, Bruno a Prestwick Chemical Inc., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de CONTRERAS, Jean-Marie a Prestwick Chemical Inc., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de JOUBERT, Muriel a Prestwick Chemical Inc., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i v)		un traspaso de Prestwick Chemical Inc. a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-2-1(i)		es el inventor de la materia objeto para la cual se busca protección por medio de esta solicitud internacional
VIII-2-1(i x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

VIII 3-1	Declaración: Autorización para reivindicar prioridad Declaración en cuanto a la autorización del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación Internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior que se especifica a continuación, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)) Nombre:	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/054804 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 04077630.4 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1(i v)		un traspaso de LACRAMPE, Jean Fernand, Armand a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-1(i v)		un traspaso de MEYER, Christophe a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-1(i v)		un traspaso de LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-1(i v)		un traspaso de CSOKA, Imre, Christian, Francis a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-1(i v)		un traspaso de VAN HIJFTE, Luc a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-1(i i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada como empleador del inventor, ARTS, Janine
VIII-3-1(i v)		un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)

VIII-3-1(i))		el solicitante es el inventor de la materia objeto para la cual se buscó protección por medio de la solicitud anterior
VIII-3-1(i) x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

VIII-3-2	Declaración: Autorización para reivindicar prioridad Declaración en cuanto a la autorización del solicitante, en cuanto a la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior que se especifica a continuación, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)) Nombre:	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP2005/054604 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/613.902 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-2(i v)		un traspaso de LACRAMPE, Jean Fernand, Armand a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-2(i v)		un traspaso de MEYER, Christophe a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-2(i v)		un traspaso de LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-2(i v)		un traspaso de CSOKA, Imre, Christian, Francis a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-2(i v)		un traspaso de VAN HIJFTE, Luc a Janssen-Cilag, fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)
VIII-3-2(i i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. está autorizada como empleador del inventor, ARTS, Janine
VIII-3-2(i v)		un traspaso de Janssen-Cilag a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., fechado el 15 de septiembre de 2005 (15.09.2005)

20

VIII-3-2(i x)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones
------------------	---	-------------------------

20A

VIII-4-1	Declaración: Inventoría (únicamente para la designación de los Estados Unidos de América) Declaración de inventoría (Reglas 4.17(iv) y 51bis.1(a)(iv) para la designación de los Estados Unidos de América:	Mediante el presente declaro que creo que soy el inventor original, primero y único (si sólo se menciona un inventor a continuación) o conjunto (si se menciona más de un inventor a continuación) de la materia objeto que se reivindica y para la cual se busca una patente. Esta declaración se dirige a la solicitud internacional PCT/EP2005/054604 (si se proporciona declaración según la Regla 26ter) Mediante el presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son como se declara junto a mi nombre. Mediante el presente declaro que he revisado y entiendo los contenidos de la solicitud internacional anteriormente identificada, incluyendo las reivindicaciones de dicha solicitud. He identificado en la solicitud de dicha solicitud, en cumplimiento con la Regla 4.10 del PCT, cualquier reivindicación de prioridad extranjera y he identificado a continuación, bajo el encabezamiento "Solicitudes Anteriores" por número de solicitud, país o Miembro de la Organización Mundial del Comercio, día, mes y año de presentación, cualquier solicitud para un certificado de patente o inventor presentado en un país diferente a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional del PCT que designe al menos un país diferente a los Estados Unidos de América, que tiene una fecha de presentación anterior a la de la
----------	---	---

202

		solicitud sobre la cual se reivindica prioridad.
VIII-4-1-1	Solicitudes anteriores:	04077630.4, EP, 22 de septiembre de 2004 (22.09.2004); 60/613.902, US, 28 de septiembre de 2004 (28.09.2004)

206

	Mediante el presente reconozco el deber de revelar Información que es conocida por mí que es importante para la patentabilidad según se define en 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo solicitudes para continuación en parte, información importante que estuvo disponible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional del PCT de la solicitud de continuación en parte. Mediante el presente declaro que todas las declaraciones hechas en el presente de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencia creo que son verdaderas; y además que esas declaraciones fueron hechas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionadas y semejantes son castigables con multa o prisión, o ambos, según la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionadas pueden poner en riesgo la validez de la solicitud o patente que se expida de la misma.
--	--

204

VIII-4-1 -1-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand
VIII-4-1 -1-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Le Mesnil-Esnard, Francia
VIII-4-1 -1-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P.
VIII-4-1 -1-4	Ciudadanía:	615 27106 VAI de Reuil Cedex France FR
VIII-4-1 -1-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -1-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	23 NOV 2005

208

205

VIII-4-1 -2-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	MEYER, Christophe
VIII-4-1 -2-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Les Authieux sur le Port Saint Ouen, Francia
VIII-4-1 -2-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Malgremon B.P. 615 27106 VAI de Reull Cedex France
VIII-4-1 -2-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -2-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -2-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	23 NOV 2005

209

VIII-4-1 -3-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy
VIII-4-1 -3-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Sotteville-Lés-Rouen, France
VIII-4-1 -3-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -3-5	Firma del Inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud Internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -3-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	23 NOV 2005

139

VIII-4-1 -4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	CSOKA, Imre, Christian, Francis
VIII-4-1 -4-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Louviers, France
VIII-4-1 -4-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -4-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -2-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	23 NOV 2005

211

VIII-4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN HIJFTE, Luc
-5-1		
VIII-4-1	Residencia:	Belbeuf, France
-5-2	(ciudad y Estado de los EE.UU., si es del	
VIII-4-1	caso, o país)	
-5-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1	Ciudadanía:	BE
-5-4		
VIII-4-1	Firma del inventor:	(firma: ilegible)
-5-5	(si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1		
-5-6	Fecha:	23 NOV 2005
	(de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -6-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	ARTS, Janine
VIII-4-1 -6-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Breda, Países Bajos
VIII-4-1 -6-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -6-4	Ciudadanía:	NL
VIII-4-1 -6-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1 -6-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -7-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	SCHOENTJES, Bruno
VIII-4-1 -7-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Bois-Guillaume, France
VIII-4-1 -7-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1 -7-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -7-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -7-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	23 NOV 2005

VIII-4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	VAN HIJFTE, Luc
-5-1		
VIII-4-1	Residencia:	Belbeuf, France
-5-2	(ciudad y Estado de los EE.UU., si es del	
VIII-4-1	caso, o país)	
-5-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Malignemont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1	Ciudadanía:	BE
-5-4		
VIII-4-1	Firma del inventor:	
-5-5	(si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1		
-5-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -6-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	ARTS, Janine
VIII-4-1 -6-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Breda, Paises Bajos
VIII-4-1 -6-3	Dirección de correo:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium NL
VIII-4-1 -6-4	Ciudadanía:	
VIII-4-1 -6-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -6-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	29 NOV 2005

VIII-4-1 -7-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	SCHOENTJES, Bruno
VIII-4-1 -7-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Bols-Guillaume, France
VIII-4-1 -7-3	Dirección de correo:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VIII-4-1 -7-4	Cludadanía:	FR
VIII-4-1 -7-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1 -7-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -8-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	WERMUTH, Camille, Georges
VIII-4-1 -8-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Strasbourg, France
VIII-4-1 -8-3	Dirección de correo:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andemach Parc d'Innovation 67400 Illkirck France
VIII-4-1 -8-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -8-5	Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -8-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	20 NOV 2005 = 11/10/2005

215

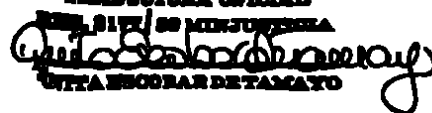
VIII-4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	GIETHLEN, Bruno
-9-1		
VIII-4-1	Residencia:	Altorf, France
-9-2	(ciudad y Estado de los EE.UU., si es del	
VIII-4-1	caso, o país)	
-9-3	Dirección de correo:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andemach Parc d'Innovation 67400 Illkirck France
VIII-4-1	Ciudadanía:	FR
-9-4		
VIII-4-1	Firma del inventor:	(firma: ilegible)
-9-5	(si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud Internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1		
-9-6	Fecha:	11/10/2005
	(de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud Internacional)	

219

VIII-4-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	CONTRERAS, Jean-Marie
-10-1		
VIII-4-1	Residencia:	Benfeld, France
-10-2	(ciudad y Estado de los EE.UU., si es del	
VIII-4-1	caso, o país)	
-10-3	Dirección de correo:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andemach Parc d'Innovation 67400 Illkirck France
VIII-4-1	Ciudadanía:	FR
-10-4		
VIII-4-1	Firma del inventor:	(firma: ilegible)
-10-5	(si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	
VIII-4-1		
-10-6	Fecha:	11/10/2005
	(de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -11-1	Nombre: (APELLIDO, Nombre)	JOUBERT, Muriel
VIII-4-1 -11-2	Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país)	Illkirch, France
VIII-4-1 -11-3	Dirección de correo:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation 67400 Illkirck France
VIII-4-1 -11-4	Ciudadanía:	FR
VIII-4-1 -11-5	Firma del Inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -11-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	11/10/2005

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de marzo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Aníta Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989

ANÍTA ESCOBAR DE TAMAYO

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to the international application No. PCT/EP2005/054604 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VII-2-1(i) v)		an assignment from LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from MEYER, Christophe to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from LIGNY, Yannick, Aimé, Edy to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from CSOKA, Imre, Christian, Francis to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from VAN HILFFEN, Luc to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ARYS, Janine
VII-2-1(i) v)		an assignment from SCHOENHUES, Bruno to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from WERMUTH, Camille, Georges to Prestwick Chemical Inc., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from GENTHLEN, Bruno to Prestwick Chemical Inc., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from CONTRERAS, Jean-Marie to Prestwick Chemical Inc., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from JOUBERT, Muriel to Prestwick Chemical Inc., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) v)		an assignment from Prestwick Chemical Inc. to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-2-1(i) i)		is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PCT

Paper Copy (NOT for submission)

VII-8-10 x)	This declaration is made for the purpose of:	all designations except the designation of the United States of America
----------------	---	--

VII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2005/054604 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 04077630.4 by virtue of the following:
VII-3-1(i) v)		an assignment from LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i) v)		an assignment from MEYER, Christophe to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i) v)		an assignment from LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i) v)		an assignment from CSOKA, Imre, Christian, Francis to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i) v)		an assignment from VAN RIJFFTE, Luc to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i) b)		Janssen Pharmaceutica N.V. is entitled as employer of the inventor, ARTS, Janine
VII-3-1(i) v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-1(i))		the applicant is the inventor of the subject matter for which protection was sought by way of the earlier application
VII-3-1(i) d)	This declaration is made for the purpose of:	all designations

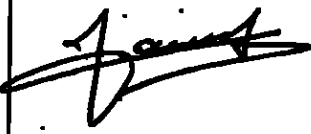
220

221

VII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)) Name	in relation to the international application No. PCT/EP2005/054604 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/613,902 by virtue of the following:
VII-3-2(i) v)		an assignment from LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(i) v)		an assignment from MEYER, Christophe to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(i) v)		an assignment from LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(i) v)		an assignment from CSOKA, Imre, Christian, Francis to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(i) v)		an assignment from VAN RIJFFTE, Luc to Janssen-Cilag, dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(i) i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ARTE, Janine
VII-3-2(i) v)		an assignment from Janssen-Cilag to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 15 September 2005 (15.09.2005)
VII-3-2(j) x)	This declaration is made for the purpose of:	all designations

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 81bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/EP2005/054604 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	04077630.4, EP, 22 September 2004 (22.09.2004) ; 60/613,902, US, 28 September 2004 (28.09.2004)

23

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand
VII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Le Mesnil-Esnard, France
VII-4-1-1-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VII-4-1-1-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	23 NOV 2005

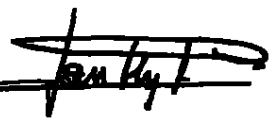
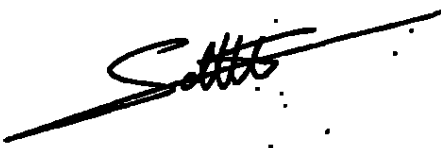
228

224

VII-4-1-2-1 VII-4-1-2-2 VII-4-1-2-3 VII-4-1-2-4 VII-4-1-2-5 VII-4-1-2-6	Name (LAST, First) Residence: (city and either US State, if applicable, or country) Mailing address: Citizenship: Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	MEYER, Christophe Les Authieux sur le Port Saint Ouen, France Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France FR  23 NOV 2005
VII-4-1-3-1 VII-4-1-3-2 VII-4-1-3-3 VII-4-1-3-4 VII-4-1-3-5 VII-4-1-3-6	Name (LAST, First) Residence: (city and either US State, if applicable, or country) Mailing address: Citizenship: Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy Sotteville-lès-Rouen, France Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France FR  23 NOV 2005
VII-4-1-4-1 VII-4-1-4-2 VII-4-1-4-3 VII-4-1-4-4 VII-4-1-4-5 VII-4-1-4-6	Name (LAST, First) Residence: (city and either US State, if applicable, or country) Mailing address: Citizenship: Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	CSOKA, Imre, Christian, Francis Louviers, France Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France FR  23 NOV 2005

225

225

VII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	VAN HUYFTE, Luc
VII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Salbeuf, France
VII-4-1-5-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VII-4-1-5-4	Citizenship:	BE
VII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	23 NOV 2005
VII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	ARTS, Janine
VII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Breda, Netherlands
VII-4-1-6-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VII-4-1-6-4	Citizenship:	NL
VII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-6-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	
VII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	SCHOENTJES, Bruno
VII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Bois-Guillaume, France
VII-4-1-7-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VII-4-1-7-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-7-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	23 NOV 2005

228

VII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	VAN RIJFFE, Luc
VII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Belbeuf, France
VII-4-1-5-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VII-4-1-5-4	Citizenship:	BE
VII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-5-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	ARTS, Janine
VII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Breda, Netherlands
VII-4-1-6-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VII-4-1-6-4	Citizenship:	NL
VII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-6-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	29 NOV 2005
VII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	SCHOENTJES, Bruno
VII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Bois-Guillaume, France
VII-4-1-7-3	Mailing address:	Janssen-Cilag Campus de Maigremont B.P. 615 27106 Val de Reuil Cedex France
VII-4-1-7-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-7-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

227

VII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	WERMUTH, Camille, Georges
VII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Strasbourg, France
VII-4-1-8-3	Mailing address:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation 67400 Illkirch France
VII-4-1-8-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	C. G. Wermuth
VII-4-1-8-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	10 NOV 2005 = 10/11/2005
VII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	GIETHLEN, Bruno
VII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Altorf, France
VII-4-1-8-3	Mailing address:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation 67400 Illkirch France
VII-4-1-8-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-8-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	11/10/2005

231

228

VII-4-1-10-1	Name (LAST, First)	CONTRERAS, Jean-Marie
VII-4-1-10-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Benfeld, France
VII-4-1-10-3	Mailing address:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation 67400 Illkirch France
VII-4-1-10-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-10-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-10-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	11/10/2005
VII-4-1-11-1	Name (LAST, First)	JOUBERT, Muriel
VII-4-1-11-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Illkirch, France
VII-4-1-11-3	Mailing address:	Prestwick Chemical Inc. Boulevard Gonthier d'Andernach Parc d'Innovation 67400 Illkirch France
VII-4-1-11-4	Citizenship:	FR
VII-4-1-11-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1-11-6	Date (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	11/10/2005

212

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 36
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

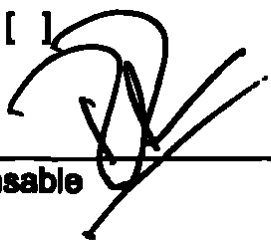
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

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

230

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 235

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA M.V.

REFERENCIA	Radicación No.	07 28534
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/054604
	Fecha inicio fase nacional	22/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3348
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 JUL 2007


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall