

Organiza...
Digitalización C...

04



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO
CONTRIBUCION A LA INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD
FATENTE DE INVENCION

08-55473

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEINAS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/47

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO Södertälje, Suecia.

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

22. BOGOTA, D.C. 30 MAY 2008

(FORMA P 10)

5-8

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055473-00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:08:19 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

FORMULARIO UNICO 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: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: SIMPSON, Thomas; KANG, James; ALBERT, Jeffrey; ALHAMBRA, Cristobal; KOETHER, Gerard; WOODS, James y LI, Yan.

Dirección: AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001408

Fecha: 11/12/06

Publicación Internacional No. WO 2007/069977 A1

Fecha: 21/06/07

⑥

Título (54) "ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEÍNAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/47

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

12/12/05
01/08/06

60/749,431
60/821,016

⑨

Comprobante de Pago No. 08-40.071

Fecha: Mayo 20 de 2008

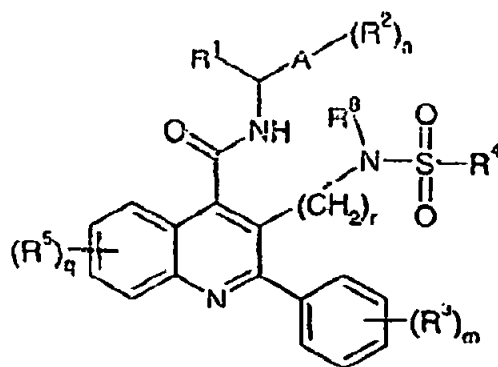
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.G. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80015

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 40,071
FECHA : MAYO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-055473- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:08:19 Dep. 2020 NUECREACIONI
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574686	20/05/2008	13,600,200.00

==== CONCEPTO ====

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

mfr

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucía
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

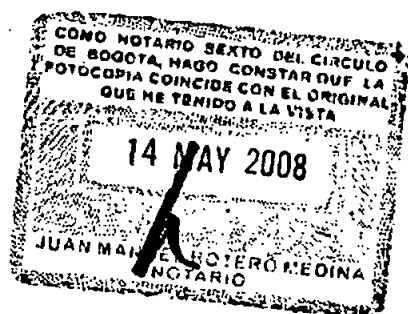
Certificación Notarial

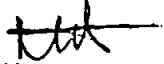
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

APOSTILLA

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

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

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

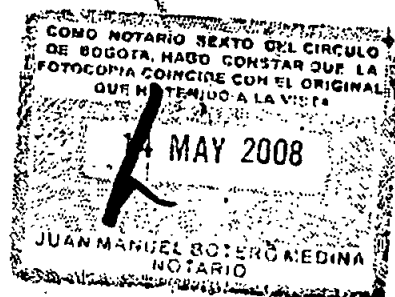
Certificado

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

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

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

2



RECEIVED

12 06

RECEIVED

750168
Mythia Aramiegas
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE SERPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BUENA VISTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 MAY 2008

JUAN MANUEL BOTERO MECINA
NOTARIO

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
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
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

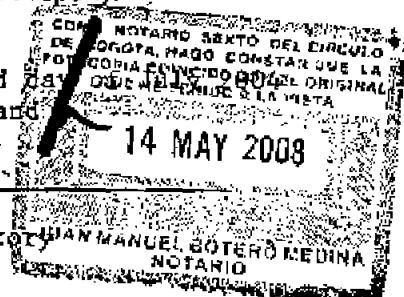
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents,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

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

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

Given and signed this 22nd day
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



{ss

{ss

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

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came

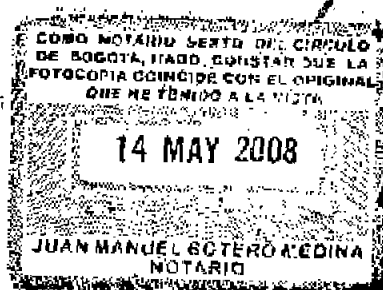
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

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

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par

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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No G479981

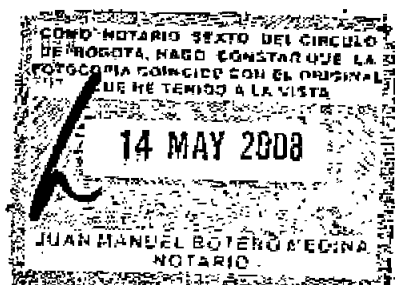
9. Stamp.
timbre.

10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

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



25/05/08 14:09 E.M.F.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO. S.A.
ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 6069702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZEN ECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/SE2006/001408

ARTE FINAL (1)



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30/05/08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/47

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) SIMPSON, Thomas; KANG, James; ALBERT, Jeffrey; ALHAMBRA, Cristobal; KOETHER, Gerard; WOODS, James y LI, Yan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

60/749,431

12-12-05

US

60/821,016

01-08-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 12-07-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 21/06/07

Fecha de presentación de la solicitud: 11/12/06

N° publicación: WO 2007/069977 A1

No. de solicitud PCT/SE2006/001408

(54) Título: "ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEINAS"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30/05/08

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/47

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) SIMPSON, Thomas; KANG, James; ALBERT, Jeffrey; ALHAMBRA, Cristobal; KOETHER, Gerard; WOODS, James y LI, Yan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

60/749,431

(32) Fecha

12-12-05

(33) País

US

60/821,016

01-08-06

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/07/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

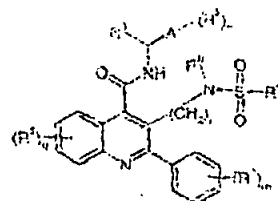
Fecha de presentación de la solicitud: 11/12/06

No. de solicitud PCT/SE2006/001408

(87) Publicación internacional:

Fecha: 21/06/07

No. Publicación : WO 2007/069977 A1



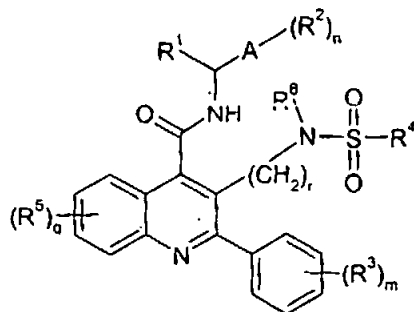
(54) Título: "ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEINAS"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

CONTINUA AL RESPALDO ...

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y E-(CH₂)_p, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-6} , -SO₂-alquilo C_{1-6} , N⁸(O) R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N ó C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo ciclo-alquilo C_{3-5} en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es E-(CH₂)_p y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N ó C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -CO-, -NR⁶R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independiente-mente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno;

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/SE2006/001408

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD CIP: ver hoja extra De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP		
SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) CIP: CO7D, A61K		
Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda, SE, DK, FI, NO clases como antes indicado		
Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizado) OLEP-INTERNO, WPI DATOS, PAI, CIEM, ABS DATOS		
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 9532948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACÉUTICI S.P.A.), 7 diciembre 1995 (07.12.1995), reivindicaciones 1, 17-22, resumen, ejemplos 99-104	1-10, 14, 19-20
A	WO 0031037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A. y otros), 2 junio 2000 (02.06.2000), página 23, línea 21 – página 24, línea 23, resumen, ejemplo 84, 90-91	1-20
A	WO 0238548 A1 (GLAXOSMITHKLINE S.P.A. y otros), 16 mayo 2002 (16.05.2002), página 21, línea 23 – página 22, línea 28, resumen, ejemplos 3-5	1-20
☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo		
* Categoría especiales de documentos citados "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio, "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		"I" documento anterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión al principio o teoría que constituye la base de la invención. "X" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado "Y" documento particularmente relevante, la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes
Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 7 Marzo 2007		Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 12-03-2007
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 ESTOCOLMO N° de fax +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Helena Melander/ELY N° de teléfono +46 8 782 25 00

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevancia para las reivindicaciones
A	WO 0064877 A1 (NEUROGEN CORPORATION), 2 noviembre 2000 (02.11.2000), reivindicaciones 1,40-55, resumen -----	1-20
A	WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 5 junio 1997 (05.06.1997), página 1, línea 18 - página 2, línea 16, reivindicación 1, resumen -----	1-20
P,X	WO 2006050991 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 18 MAYO 2006 (18.05.2006) -----	1-11,14,19-20
E	WO 006137789 A1 (ASTRAZENECA), 28 diciembre 2006 (28.12.2006), reivindicaciones 1-16 resumen, ejemplos 1-15 -----	1-11,14,19-20

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/SE2006/001408

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17(2)(a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 12-13, 15-18
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
Las reivindicaciones 12-13 y 15-18 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la propuesta

- ☐ Las tasas adicionales de búsqueda han sido acompañadas de una protesta por parte del solicitante y del pago de una tasa de protesta, si aplicable.
- ☐ Las tasas adicionales de búsqueda han sido acompañadas por la protesta de la solicitante pero la tasa de protesta aplicable no se pagó dentro del plazo especificado en la solicitud de pago por parte del solicitante y del pago de una tasa de protesta, si aplicable.
- ☐ El pago de las tasas de búsqueda adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta

Clasificación internacional de Patentes (CIP)

C07D 215/52 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Descarguen sus documentos de patente en www.prv.se

Los documentos de patente citados pueden descargarse en www.prv.se siguiendo los enlaces:

- En inglés/Investigaciones y servicios consultivos/Documentos citados (servicio en inglés) o
- e-tjänster/ansörda dokument (servicio en sueco).

Utilicen el número de solicitud como nombre de usuario.

La contraseña es VOUIKDBSST.

Pueden solicitarse copias en papel a un coste de 50 SEK por copia, de PRV InterPat (número de teléfono 08-782 28 85).

La bibliografía citada, en su caso, se adjuntará en formato de papel.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

26/01/2007

Solicitud internacional n°
PCT/SE2006/001408

NO	9532948	A1	07/12/1995	AP	578	A	26/03/1997
				AP	9500745	D	00/00/0000
				AT	246677	T	15/08/2003
				AT	273959	T	15/09/2004
				AU	699319	B	03/12/1998
				AU	1216299	A	25/03/1999
				AU	2616495	A	21/12/1995
				BG	64004	B	30/09/2003
				BG	101008	A	29/08/1997
				BG	103181	A	30/09/1999
				BR	9507788	A	23/09/1997
				CA	2191352	A,C	07/12/1995
				CA	2257662	A,C	07/12/1995
				CN	1092642	B,C	16/10/2002
				CN	1156451	A	06/08/1997
				CN	1276211	A	13/12/2000
				CN	1428145	A	09/07/2003
				CZ	291476	B	12/03/2003
				CZ	9603470	A	15/10/1997
				DE	69531458	D,T	05/08/2004
				DE	69533408	D,T	08/09/2005
				DK	804419	T	24/11/2003
				DZ	1889	A	17/02/2002
				EP	0804419	A,B	05/11/1997
				SE	0804419	T3	
				EP	0940391	A,B	08/09/1999
				SE	0940391	T3	
				ES	2204952	T	01/05/2004
				ES	2227769	T	01/04/2005
				FI	115052	B	28/02/2005
				FI	964712	A	23/01/1997
				FI	990268	A	10/02/1999
				HK	1003884	A	00/00/0000
				HK	1024469	A	06/05/2005
				HU	76286	A	28/07/1997
				HU	9603262	D	00/00/0000
				HU	9900343	D	00/00/0000
				IL	113844	A	17/05/2005
				IL	126806	D	00/00/0000
				IL	128220	D	00/00/0000
				IL	139301	D	00/00/0000
				IT	M1941099	A	27/11/1995
				JP	3664492	B	29/06/2005
				JP	10500697	T	20/01/1998
				JP	2000026314	A	25/01/2000
				JP	2002179594	A	26/06/2002
				JP	2005068155	A	17/03/2005
				MA	23560	A	00/00/0000
				NO	307783	B	29/05/2000
				NO	965036	A	24/01/1997
				NO	991813	A	24/01/1997
				NZ	287442	A	27/05/1998
				NZ	329979	A	28/07/2000
				QA	10592	A	27/08/2002
				PL	186075	B	31/10/2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

26/01/2007

Solicitud internacional n°

PCT/SE2006/001408

WO	9532948	A1	07/12/1995	PL	186665	B	27/02/2004
				PL	317381	A	01/04/1997
				PT	804419	T	31/12/2003
				PT	940391	T	31/12/2004
				RO	114445	A,B	30/04/1999
				RU	2155754	C	10/09/2000
				SI	804419	T	29/02/2004
				SI	940391	T	31/12/2004
				SK	4799	A	11/06/1999
				SK	151496	A	09/07/1997
				SK	282721	B	06/11/2002
				SK	282722	B	06/11/2002
				TW	427977	B	00/00/0000
				TW	533193	B	00/00/0000
				US	5811553	A	22/09/1998
				US	6608083	B	19/08/2003
				US	20030236281	A	25/12/2003
				US	20050096316	A	05/05/2005
				US	20060160846	A	20/07/2006
				ZA	9504269	A	14/05/1996
				IT	237026	Y	31/08/2000
				IT	1293558	B	01/03/1999
				IT	MI950494	A,U,V	16/09/1996
WO	0031037	A1	02/06/2000	AU	768708	B	08/01/2004
				AU	1777000	A	13/06/2000
				BR	9915475	A	18/12/2001
				CA	2351865	A	02/06/2000
				CN	1406225	A,T	26/03/2003
				EP	1131295	A	12/09/2001
				GB	9825552	D	00/00/0000
				HU	0104959	A	29/04/2002
				IL	143137	D	00/00/0000
				JP	2002530377	T	17/09/2002
				MX	PA01005095	A	24/04/2002
				NO	20012473	A	18/07/2001
				NZ	511777	A	19/12/2003
				PL	347721	A	22/04/2002
				TR	200101412	T	00/00/0000
				US	6780875	B	24/08/2004
				US	20030212101	A	13/11/2003
				ZA	200104071	A	07/01/2003
				GB	9825553	D	00/00/0000
WO	0238548	A1	16/05/2002	AU	1504302	A	21/05/2002
				EP	1334088	A	13/08/2003
				GB	0027701	D	00/00/0000
				US	20040077658	A	22/04/2004
				US	20060235026	A	19/10/2006

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

26/01/2007

Solicitud Internacional n°

PCT/SE2006/001408

WO	0064877	A1	02/11/2000	AU	4802500	A	10/11/2000
				US	6369053	B	09/04/2002
				US	6894044	B	17/05/2005
				US	7041664	B	09/05/2006
				US	20020156095	A	24/10/2002
				US	20040229907	A	18/11/2004

WO	9719926	A1	05/06/1997	AP	9801238	D	00/00/0000
				AU	1031897	A	19/06/1997
				BG	102557	A	31/03/1999
				BR	9611757	A	06/04/1999
				CA	2238328	A	05/06/1997
				CN	1207729	A	10/02/1999
				CZ	9801580	A	14/10/1998
				DZ	2128	A	26/10/2002
				EA	1771	B	00/00/0000
				EP	1019377	A	19/07/2000
				HU	9901016	A	28/03/2000
				IL	124418	D	00/00/0000
				IT	1276171	B	27/10/1997
				IT	M1952462	A	26/05/1997
				JP	2000513325	T	10/10/2000
				MA	24011	A	00/00/0000
				NO	311213	B	29/10/2001
				NO	982333	A	22/07/1998
				OA	11011	A	06/03/2003
				PL	326928	A	09/11/1998
				SK	66898	A	02/12/1998
				TR	9800883	T	00/00/0000
				TW	409123	B	00/00/0000
				US	20020068827	A	06/06/2002
				ZA	9609811	A	22/05/1998
				ID	16747	A	00/00/0000
				IT	1307330	B	30/10/2001
				IT	M1961688	A	02/02/1998
				NZ	323388	A	28/01/2000

WO	2006050991	A1	18/05/2006	GB	0425077	D	00/00/0000
----	------------	----	------------	----	---------	---	------------

WO	006137789	A1	28/12/2006	Ninguno			
----	-----------	----	------------	---------	--	--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/001408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9532948 A1 (SMITHKLINE BEECHAM FARMACEUTICI S.P.A.), 7 December 1995 (07.12.1995), claims 1, 17-22, abstract, exemples 99,104 --	1-10,14, 19-20
A	WO 0031037 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A. ET AL), 2 June 2000 (02.06.2000), page 23, line 21 - page 24, line 23, abstract, example 84, 90-91 --	1-20
A	WO 0238548 A1 (GLAXOSMITHKLINE S.P.A. ET AL), 16 May 2002 (16.05.2002), page 21, line 23 - page 22, line 28, abstract, examples 3-5 --	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 application or patent 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2007

Date of mailing of the international search report

12-03-2007

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Helena Melander/ELY

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/001408

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0064877 A1 (NEUROGEN CORPORATION), 2 November 2000 (02.11.2000); claims 1,40-55, abstract --	1-20
A	WO 9719926 A1 (SMITHKLINE BEECHAM S.P.A.), 5 June 1997 (05.06.1997), page 1, line 18 - page 2, line 16, claim 1, abstract --	1-20
P,X	WO 2006050991 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 18 May 2006 (18.05.2006) --	1-11,14, 19-20
E	WO 006137789 A1 (ASTRAZENECA), 28 December 2006 (28.12.2006), claims 1-16, abstract, examples 1-15 ----- --	1-11,14, 19-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001408

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 12-13, 15-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12-13 and 15-18 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.1

diagnostic methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

International patent classification (IPC)

C07D 215/52 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is VOUEKDBSST.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/01/2007

International application No.

PCT/SE2006/001408

WO	9532948	A1	07/12/1995	AP	578	A	26/03/1997
				AP	9500745	D	00/00/0000
				AT	246677	T	15/08/2003
				AT	273959	T	15/09/2004
				AU	699319	B	03/12/1998
				AU	1216299	A	25/03/1999
				AU	2616495	A	21/12/1995
				BG	64004	B	30/09/2003
				BG	101008	A	29/08/1997
				BG	103181	A	30/09/1999
				BR	9507788	A	23/09/1997
				CA	2191352	A,C	07/12/1995
				CA	2257662	A,C	07/12/1995
				CN	1092642	B,C	16/10/2002
				CN	1156451	A	06/08/1997
				CN	1276211	A	13/12/2000
				CN	1428145	A	09/07/2003
				CZ	291476	B	12/03/2003
				CZ	9603470	A	15/10/1997
				DE	69531458	D,T	05/08/2004
				DE	69533408	D,T	08/09/2005
				DK	804419	T	24/11/2003
				DZ	1889	A	17/02/2002
				EP	0804419	A,B	05/11/1997
				SE	0804419	T3	
				EP	0940391	A,B	08/09/1999
				SE	0940391	T3	
				ES	2204952	T	01/05/2004
				ES	2227769	T	01/04/2005
				FI	115052	B	28/02/2005
				FI	964712	A	23/01/1997
				FI	990268	A	10/02/1999
				HK	1003884	A	00/00/0000
				HK	1024469	A	06/05/2005
				HU	76286	A	28/07/1997
				HU	9603262	D	00/00/0000
				HU	9900343	D	00/00/0000
				IL	113844	A	17/05/2005
				IL	126806	D	00/00/0000
				IL	128220	D	00/00/0000
				IL	139301	D	00/00/0000
				IT	MI941099	A	27/11/1995
				JP	3664492	B	29/06/2005
				JP	10500697	T	20/01/1998
				JP	2000026314	A	25/01/2000
				JP	2002179594	A	26/06/2002
				JP	2005068155	A	17/03/2005
				MA	23560	A	00/00/0000
				NO	307783	B	29/05/2000
				NO	965036	A	24/01/1997
				NO	991813	A	24/01/1997
				NZ	287442	A	27/05/1998
				NZ	329979	A	28/07/2000
				OA	10592	A	27/08/2002
				PL	186075	B	31/10/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/01/2007

International application No.

PCT/SE2006/001408

WO	9532948	A1	07/12/1995	PL	186665	B	27/02/2004
				PL	317381	A	01/04/1997
				PT	804419	T	31/12/2003
				PT	940391	T	31/12/2004
				RO	114445	A,B	30/04/1999
				RU	2155754	C	10/09/2000
				SI	804419	T	29/02/2004
				SI	940391	T	31/12/2004
				SK	4799	A	11/06/1999
				SK	151496	A	09/07/1997
				SK	282721	B	06/11/2002
				SK	282722	B	06/11/2002
				TW	427977	B	00/00/0000
				TW	533199	B	00/00/0000
				US	5811553	A	22/09/1998
				US	6608083	B	19/08/2003
				US	20030236281	A	25/12/2003
				US	20050096316	A	05/05/2005
				US	20060160846	A	20/07/2006
				ZA	9504269	A	14/05/1996
				IT	237026	Y	31/08/2000
				IT	1293558	B	01/03/1999
				IT	MI950494	A,U,V	16/09/1996
WO	0031037	A1	02/06/2000	AU	768708	B	08/01/2004
				AU	1777000	A	13/06/2000
				BR	9915475	A	18/12/2001
				CA	2351865	A	02/06/2000
				CN	1406225	A,T	26/03/2003
				EP	1131295	A	12/09/2001
				GB	9825552	D	00/00/0000
				HU	0104959	A	29/04/2002
				IL	143137	D	00/00/0000
				JP	2002530377	T	17/09/2002
				MX	PA01005095	A	24/04/2002
				NO	20012473	A	18/07/2001
				NZ	511777	A	19/12/2003
				PL	347721	A	22/04/2002
				TR	200101412	T	00/00/0000
				US	6780875	B	24/08/2004
				US	20030212101	A	13/11/2003
				ZA	200104071	A	07/01/2003
				GB	9825553	D	00/00/0000
WO	0238548	A1	16/05/2002	AU	1504302	A	21/05/2002
				EP	1334088	A	13/08/2003
				GB	0027701	D	00/00/0000
				US	20040077658	A	22/04/2004
				US	20060235026	A	19/10/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

26/01/2007

International application No.

PCT/SE2006/001408

WO	0064877	A1	02/11/2000	AU	4802500	A	10/11/2000
				US	6369053	B	09/04/2002
				US	6894044	B	17/05/2005
				US	7041664	B	09/05/2006
				US	20020156095	A	24/10/2002
				US	20040229907	A	18/11/2004

WO	9719926	A1	05/06/1997	AP	9801238	D	00/00/0000
				AU	1031897	A	19/06/1997
				BG	102557	A	31/03/1999
				BR	9611757	A	06/04/1999
				CA	2238328	A	05/06/1997
				CN	1207729	A	10/02/1999
				CZ	9801580	A	14/10/1998
				DZ	2128	A	26/10/2002
				EA	1771	B	00/00/0000
				EP	1019377	A	19/07/2000
				HU	9901016	A	28/03/2000
				IL	124418	D	00/00/0000
				IT	1276171	B	27/10/1997
				IT	M1952462	A	26/05/1997
				JP	2000513325	T	10/10/2000
				MA	24011	A	00/00/0000
				NO	311213	B	29/10/2001
				NO	982333	A	22/07/1998
				OA	11011	A	06/03/2003
				PL	326928	A	09/11/1998
				SK	66898	A	02/12/1998
				TR	9800883	T	00/00/0000
				TW	409123	B	00/00/0000
				US	20020068827	A	06/06/2002
				ZA	9609811	A	22/05/1998
				ID	16747	A	00/00/0000
				IT	1307330	B	30/10/2001
				IT	M1961688	A	02/02/1998
				NZ	323388	A	28/01/2000

WO	2006050991	A1	18/05/2006	GB	0425077	D	00/00/0000
----	------------	----	------------	----	---------	---	------------

WO	006137789	A1	28/12/2006	NONE			
----	-----------	----	------------	------	--	--	--

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de Junio de 2007 (21.06.2007)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2007/069977 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 215/52 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

Delaware 19850-5437 (US) WOODS, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). LI, Yan [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US).

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/SE2006/001408

(22) Fecha de Registro Internacional:

11 de Diciembre de 2006 (11.12.2006)

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

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/749,431 12 de Diciembre de 2005 (12.12.2005) US
60/821,016 1 de Agosto de 2006 (01.08.2006) US

(34) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasia (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).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

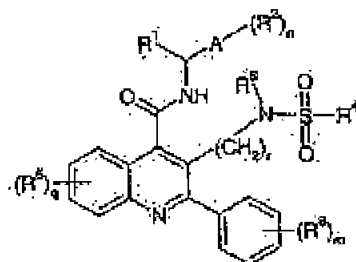
(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): SIMPSON, Thomas [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US) KANG, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US) ALBERT, Jeffrey [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US) ALHAMBRA, Cristobal [ES/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US) KOETIHER, Gerard [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington,

(54) Título: "ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEÍNAS"



(1)

(57) Resumen: Compuestos de Fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para usar los mismos. Los compuestos son antagonistas del receptor de neuroquinina-3 (NK-3) y se usan en el tratamiento de enfermedades tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos(as) que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 June 2007 (21.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/069977 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 215/52 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). WOODS, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). LI, Yun [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US).

(21) International Application Number:

PCT/SE2006/001408

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

(22) International Filing Date:

11 December 2006 (11.12.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/749,431 12 December 2005 (12.12.2005) US
60/821,016 1 August 2006 (01.08.2006) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SIMPSON, Thomas [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). KANG, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). ALBERT, Jeffrey [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). ALHAMBRA, Cristobal [ES/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.o. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). KOETTER, Gerurd [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike,

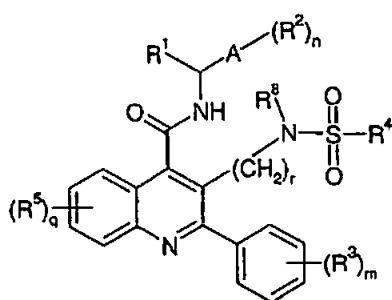
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: ALKYL SULPHONAMIDE QUINOLINES



(I)

hyperplasia, prostatic cancer and testicular cancer.

(57) Abstract: Compounds of Formula (1), pharmaceutically-acceptable salts, methods of making them, pharmaceutical compositions containing them and methods for their use. The compounds are neurokinin-3 (NK-3) receptor antagonists and are used in the treatment of diseases such as depression, anxiety, schizophrenia, cognitive disorders, psychoses, obesity, inflammatory diseases, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disorder, emesis, preeclampsia, chronic obstructive pulmonary disease, disorders associated with excessive gonadotrophins and/or androgens including dysmenorrhea, benign prostatic

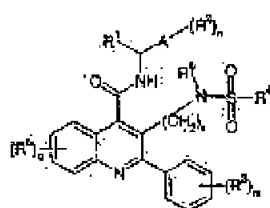
WO 2007/069977 A1

ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEÍNAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Compuestos de Fórmula I,



(I)

- 10 sales farmacéuticamente aceptables, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para usar los mismos. Los compuestos son antagonistas del receptor de neuroquinina-3 (NK-3) y se usan en el tratamiento de enfermedades tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del
- 15 intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos (as) que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.

20

25

30

ALQUILSULFONAMIDA-QUINOLEÍNAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados de quinoleína, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico. Esta invención se refiere también al uso de tales compuestos en combinación con uno o más agentes del CNS distintos para potenciar los efectos de los otros agentes del CNS. Los compuestos de esta invención son también útiles como sondas para la localización de receptores de la superficie celular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores de taquiquinina son las dianas de una familia de péptidos estructuralmente afines que incluyen la sustancia P (SP), neuroquinina A (NKA), y neuroquinina B (NKB), colectivamente "taquiquininas". Las taquiquininas se sintetizan en el sistema nervioso central (CNS), y los tejidos periféricos, donde aquéllas ejercen una diversidad de actividades biológicas. Se conocen tres receptores de taquiquininas que se denominan receptores de neuroquinina-1 (NK-1), neuroquinina-2 (NK-2) y neuroquinina-3 (NK-3). Los receptores NK-1 y NK-2 se expresan en una gran diversidad de tejidos periféricos, y los receptores NK-1 se expresan también en el CNS, mientras que los receptores NK-3 se expresan fundamentalmente en el CNS.

Los receptores de neuroquininas median una diversidad de efectos biológicos estimulados por taquiquininas que incluyen: transmisión de señales excitativas neuronales en el CNS y la periferia (v.g. señales de dolor), modulación de la actividad contráctil de la musculatura lisa, modulación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria, inducción de efectos hipotensores por dilatación de la vasculatura periférica, y estimulación de las secreciones glandulares endocrinas y exocrinas

Se ha demostrado que, en el CNS, la activación de los receptores NK-3 modula la liberación de dopamina, acetilcolina y serotonina, lo que sugiere una utilidad terapéutica de los ligandos NK-3 para tratamiento de una diversidad de trastornos que incluyen ansiedad, depresión, esquizofrenia y obesidad. Estudios en cerebro de primates han demostrado la presencia de mRNA de NK-3 en una diversidad de regiones relevantes para estos trastornos. Estudios en ratas han demostrado que los receptores NK-3 están localizados en neuronas que contienen NCH en el hipotálamo lateral y la zona incerta, sugiriendo de nuevo una utilidad terapéutica para los ligandos NK-3 en cuanto a la obesidad.

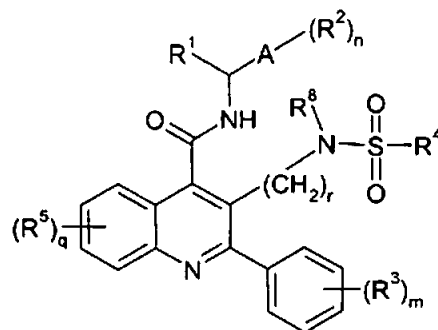
Se han desarrollado ligandos no peptídicos para cada uno de los receptores de taquiquininas; sin embargo, los antagonistas no peptídicos de los receptores NK-3

conocidos adolecen de cierto número de problemas tales como la selectividad de especies, que limita el potencial para evaluar estos compuestos en muchos modelos de enfermedad apropiados. Nuevos ligandos no peptídicos de los receptores NK-3 son por consiguiente deseables para uso como agentes terapéuticos y como herramientas para investigar las consecuencias biológicas de la modulación de los receptores NK-3.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se describen compuestos, particularmente derivados de alquilsulfonamida-quinoleínas con afinidad para los receptores NK-3 (NK-3r). Estos compuestos tienen potencial para el tratamiento de una extensa serie de enfermedades, trastornos y condiciones que incluyen, pero sin carácter limitante, depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen síndrome de intestino irritable, y trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos(as) que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, y cáncer testicular en los cuales es beneficiosa la modulación de la actividad de los receptores NK-3.

Los ligandos para receptores NK-3 descritos y estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son compuestos de Fórmula I,



en donde:

- 25 R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;
 A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ;
 R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;
 n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

5 R^4 se selecciona de alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇- y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SO-alquilo C₁₋₆-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, N⁺(O⁻)R⁶R⁷-, -NR⁶SO₂R⁷-, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

10 R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶-, -OR⁶-, -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

15 R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C₂₋₆ lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C₃₋₇ que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C₁₋₃-;

20 R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₅ en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C₁₋₃-;

y,

25 cuando R^4 es E-(CH₂)_p- y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-CO-, -NR⁶R⁷-, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

30 cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno.

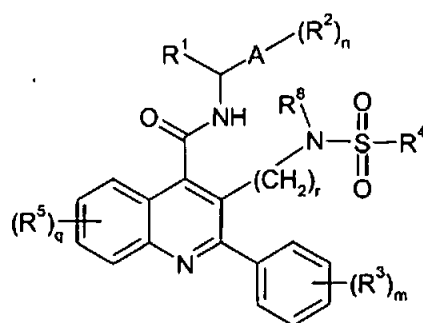
35 Se describen también composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos, métodos de utilización de los mismos para tratar enfermedades y condiciones ya sea solos o en combinación con otros compuestos o sustancias terapéuticamente activos(as), procesos y compuestos intermedios utilizados para preparar los mismos,

usos de los mismos como medicamentos, usos de los mismos en la fabricación de medicamentos y usos de los mismos para propósitos diagnósticos y analíticos. En particular se describen compuestos, composiciones que los contienen, y métodos de utilización de los mismos para tratamiento o prevención de condiciones y trastornos asociados con una
5 extensa gama de enfermedades o trastornos en los cuales se considera que los receptores NK-3 desempeñan un papel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención son compuestos de Fórmula I,

10



15 en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} -;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} -, alcoxi C_{1-6} -, y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

20 n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, alcoxi C_{1-6} - y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

25 R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} - y $E-(CH_2)_p$ -, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SO-alquilo C_{1-6} -, -SO₂-alquilo C_{1-6} -, N⁺(O⁻)R⁶R⁷-, -NR⁶SO₂R⁷-, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

30 R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶,

$-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$ y $-\text{SO}_2\text{R}^6$;

q es 1, 2 ó 3;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-5} en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más

restos seleccionados de $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos

están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es $\text{E}-(\text{CH}_2)_p$ y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está

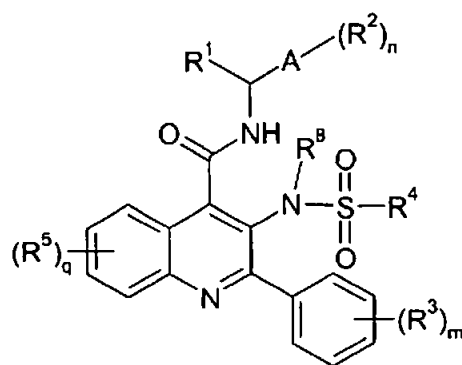
insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{CO}-$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, fenilo y halógeno;

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Compuestos particulares son aquéllos que están de acuerdo con la Fórmula II, siendo tales compuestos de Fórmula I en donde r es 0,



II

en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, R^4 , y R^8 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Otros compuestos particulares son los de la Fórmula I en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, r y R^8 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y en donde R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-7} y E- $(CH_2)_p$ -, donde E se selecciona de $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SO$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} , $N^+(O^-)R^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros
10 enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo y p es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Otros compuestos particulares son los de la Fórmula I en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, r y R^4 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y en donde R^8 se selecciona de H, o un grupo
15 alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-6} , grupos que están sustituidos con uno o más restos seleccionados de $-OH$, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} .

Otros compuestos particulares son los de la Fórmula I o II en donde A es fenilo.

Otros compuestos particulares son los de Fórmula II en donde:

A es fenilo;

20 R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo $C_{1-4}-OC(O)-$;

R^2 se selecciona de H, halógeno y alcoxi C_{1-6} - insustituido;

R^3 es H o halógeno;

R^8 es H o metilo;

n y m son ambos 1, y

25 cuando R^1 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo o alcoxialquilo, dichos restos están insustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de $-OH$, $-NH_2$, $-CN$ y halógeno,

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Otros compuestos particulares son los de Fórmula II en donde:

A es fenilo;

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} - y cicloalquilo C_{3-6} -;

R^2 se selecciona de H, halógeno y alcoxi C_{1-6} - insustituido;

R^3 es H o halógeno;

35 R^8 es H o metilo;

n y m son ambos 1;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} - y $E-(CH_2)_p$ -, donde E es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros sustituido o insustituido y enlazado a N, que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, y

R^5 es H,

- 5 estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otros compuestos particulares adicionales son los de Fórmula II en donde:

A es fenilo;

R^1 es etilo o ciclopropilo;

- 10 R^2 se selecciona de H, F y $-OCH_3$;

R^3 es H o F;

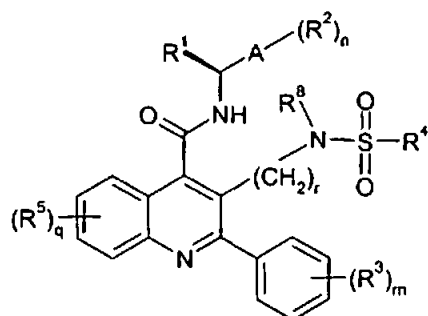
R^8 es H;

n, m y q son cada uno 1, y

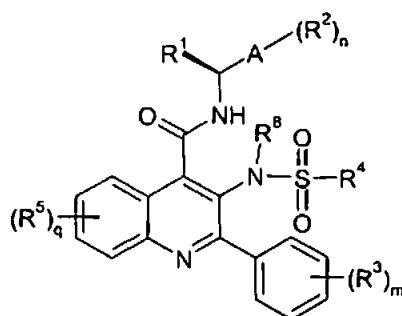
R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, $-OH$ y halógeno,

- 15 estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otros compuestos particulares adicionales son aquéllos que están de acuerdo con la Fórmula III o IV



III



IV

- 20 en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, r, R^4 , R^5 y q son como se define para la Fórmula I,
25 precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Compuestos particulares se seleccionan de:

- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
ácido 3-etanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
30 ácido 2-fenil-3-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-

- amida;
- ácido 2-fenil-3-(propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
- ácido 2-fenil-3-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
- 5 ácido 3-ciclopropanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (ciclopropil-fenil-metil)-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
- 10 ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
- ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (ciclopropil-fenil-metil)-amida;
- ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
- 15 ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- ácido 3-etanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-
- 20 amida;
- ácido 2-fenil-3-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- ácido 2-fenil-3-(propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- ácido 2-fenil-3-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- 25 ácido 3-ciclopropanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-propil]-
- 30 amida;
- ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
- ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
- 35 ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida;

ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;

ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;

5 ácido 3-(metanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-(etanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-(metanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-(etanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;

10 N-[(1S)-ciclopropil(fenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;

N-[(1S)-ciclopropil(3-fluorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;

N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;

N-[(1R, 2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;

N-[(S)-ciclopropil(fenil)metil]-3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxamida; y

15 ácido 3-(metanosulfonil-metil-amino)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de que pueden ser más
20 solubles, absorberse más fácilmente y ser más eficaces *in vivo*, producir menos efectos secundarios, ser menos tóxicos, ser más potentes, más selectivos, ser de acción más duradera, ser menos metabolizados y/o tener un mejor perfil farmacocinético que, o tener otras propiedades farmacológicas o fisicoquímicas útiles en comparación con los compuestos conocidos. Utilizando los ensayos de actividad funcional descritos en esta
25 memoria, se encontrará que los compuestos de la invención tienen valores CI_{50} menores que aproximadamente 1 μM para los receptores NK-3, y se encontrarán muchos compuestos que tienen valores CI_{50} menores que aproximadamente 100 nM para los receptores NK-3.

ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

30 Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, alquilo C_{1-6} incluye, pero sin carácter limitante, restos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, s-butilo, ya sea solos o formando parte de otro grupo, y los grupos alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificados.

Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, alcoxi C_{1-6}
35 incluye, pero sin carácter limitante, -O-metilo, -O-etilo, -O-n-propilo, -O-n-butilo, -O-i-propilo, -O-i-butilo, O-t-butilo, -O-s-butilo, ya sea solos o como parte de otro grupo, y los grupos

alcoxi pueden ser de cadena lineal o ramificados.

Como se utiliza en esta memoria, los grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen, pero sin carácter limitante, los restos alquilo cíclicos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, alquenilo C₂₋₆ incluye, pero sin carácter limitante, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, alquinilo C₂₋₆ incluye, pero sin carácter limitante, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

Como se utiliza en esta memoria, a no ser que se indique otra cosa, halo o halógeno hace referencia a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se utiliza en esta memoria, arilo incluye fenilo y naftilo.

Como se utiliza en esta memoria, anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos incluyen, pero sin carácter limitante, furilo, imidazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, tiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, piridilo, pirimidinilo, indanilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzo[b]-tiofenilo, benzoxazolilo, o benzotiazolilo, enlazados a N o C;

DCM hace referencia a diclorometano;

EtOAc hace referencia a acetato de etilo;

EDC hace referencia a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

EDTA hace referencia a ácido etilenodiaminatetraacético;

HEPES hace referencia a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etano-sulfónico, sal monosódica, y

TEA hace referencia a trietilamina.

En los procesos descritos en esta memoria, en caso necesario, los grupos hidroxilo, amino, u otros grupos reactivos pueden protegerse utilizando un grupo protector como se describe en el texto estándar "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (1999) por Greene y Wuts.

A no ser que se indique otra cosa, las reacciones se conducen en una atmósfera inerte, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno y usualmente se conducen a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a la presión ambiente (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos de la invención y sus compuestos intermedios pueden aislarse de sus mezclas de reacción por técnicas estándar.

Sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I que pueden mencionarse incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo las sales hidrocloruro e hidrobromuro; y

sales formadas con ácidos orgánicos tales como las sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato, y fumarato.

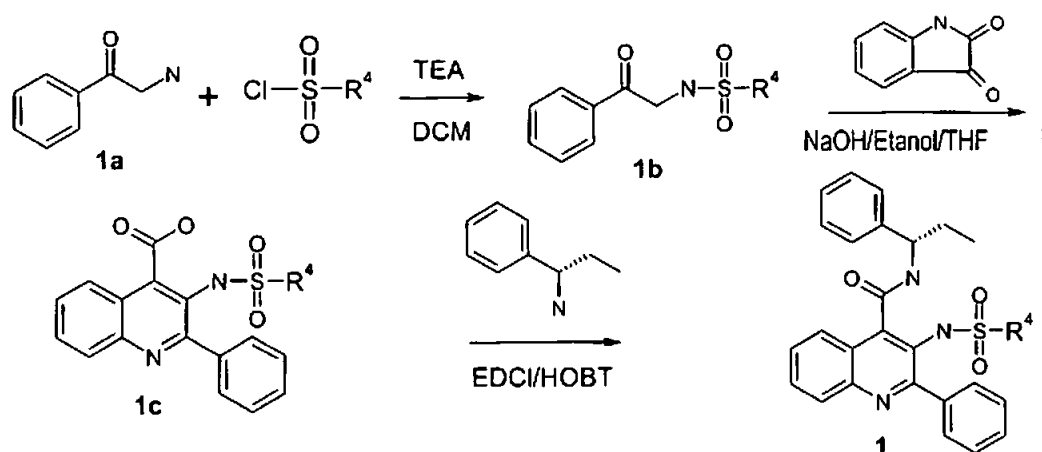
Las sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I pueden formarse por reacción de la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido de la misma, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o medio en el cual la sal es insoluble o un disolvente en el cual la sal es soluble, v.g., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietil-éter, o una mezcla de disolventes, que puede(n) eliminarse a vacío o por liofilización. La reacción puede ser un proceso de metátesis o puede llevarse a cabo en una resina cambiadora de iones.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas tautómeras o enantiómeros, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos utilizando técnicas convencionales, v.g. cristalización fraccionada, o HPLC quiral. Alternativamente, los enantiómeros individuales pueden producirse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones de reacción que no causen racemización.

SÍNTESIS Y ESQUEMAS

Los compuestos de Fórmula I pueden producirse por los métodos ilustrados en los esquemas siguientes.

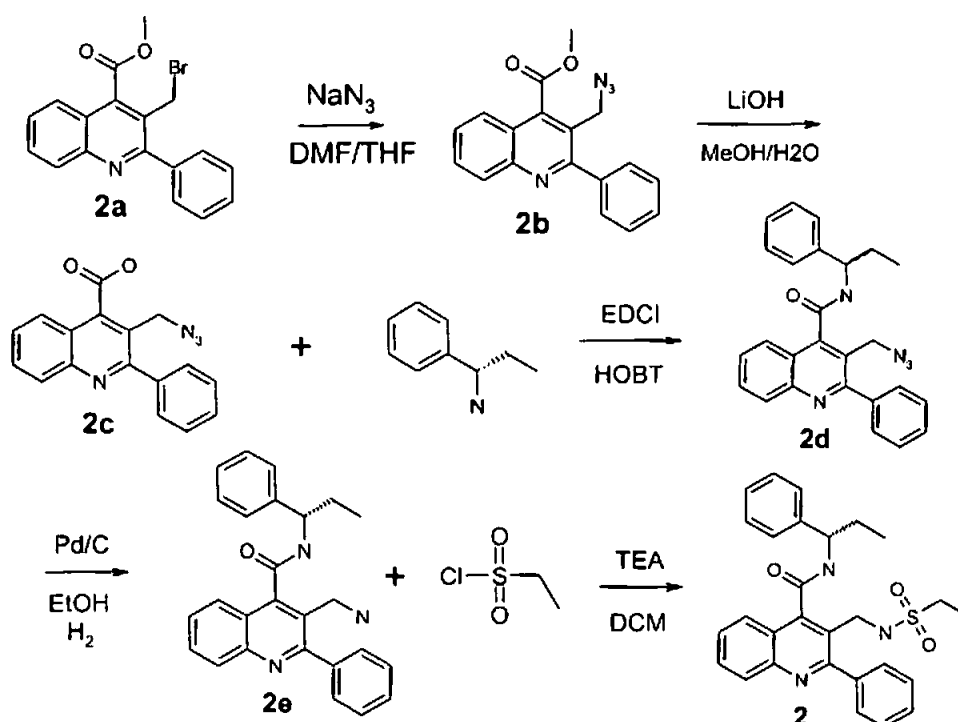
Esquema 1:



25

El Esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos en los cuales r es 0 y en particular la síntesis del Ejemplo 1, en donde R¹ es etilo, A es fenilo y n, q y m son 0.

Esquema 2:



El Esquema 2 ilustra la síntesis de compuestos en los cuales r es mayor que 0 y en particular la síntesis del Ejemplo 3.

Generalmente, los compuestos de la invención pueden producirse por reacción de 2-amino-1-fenil-etanona y un cloruro de alquil-sulfonilo en presencia de TEA y DCM para formar una N-(2-oxo-2-fenil-etil)-alquilsulfonamida; tratamiento de la alquilsulfonamida con NaOH, y THF en etanol para formar un ácido 3-alquilsulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico, y reacción del ácido carboxílico con una arilamina en presencia de EDCI y HOBT para formar un compuesto de Fórmula I.

Otros compuestos de la invención pueden producirse por tratamiento de un éster metílico de ácido bromoalquil-2-fenilquinoleína-4-carboxílico con NaN_3 en DMF/THF para formar un azido derivado del mismo; tratamiento del derivado con LiOH en etanol/agua para formar un ácido azidocarboxílico; reacción del ácido con una arilamina en presencia de EDCI y HOBT para formar una azido-quinoleína; tratamiento de la azido-quinoleína con paladio sobre carbono en etanol para formar una amina, y reacción de la amina y un cloruro de alquil-sulfonilo en presencia de TEA y DCM para formar un compuesto de Fórmula I.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos descritos en esta memoria en los cuales uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento. En una forma particular de este aspecto de la invención, el compuesto está marcado con tritio.

Tales compuestos radiomarcados se sintetizan ya sea por incorporación de materiales de partida radiomarcados o, en el caso del tritio, intercambio de hidrógeno por tritio por métodos conocidos. Métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrófila, seguida por reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo, por hidrogenación con tritio gaseoso en presencia de un catalizador de paladio, o (2) intercambio de hidrógeno por tritio realizado en presencia de tritio gaseoso y un catalizador organometálico adecuado (v.g. paladio).

Los compuestos de la invención marcados con tritio son útiles para el descubrimiento de nuevos compuestos medicinales que se fijan a y modulan la actividad, por agonismo, agonismo parcial, o antagonismo, de un receptor NK-3. Tales compuestos marcados con tritio pueden utilizarse en ensayos que miden el desplazamiento de tales compuestos para evaluar la fijación de ligandos que se fijan a los receptores NK-3.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos descritos en esta memoria, que comprenden adicionalmente uno o más átomos de un radioisótopo. En una forma particular de este aspecto de la invención, el compuesto comprende un halógeno radiactivo. Tales compuestos radiomarcados se sintetizan por incorporación de materiales de partida radiomarcados por métodos conocidos. Realizaciones particulares de este aspecto de la invención son aquellas en las cuales el radioisótopo se selecciona de ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br o ^{82}Br . Una realización muy particular de este aspecto de la invención es aquella en la cual el radioisótopo es ^{18}F . Tales compuestos que comprenden uno o más átomos de un radioisótopo son útiles como ligandos en la tomografía de emisión de positrones (PET) y para otros usos y técnicas a fin de determinar la localización de los receptores NK-3.

Usos terapéuticos de los compuestos:

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I descritos en esta memoria y al uso de tales compuestos en terapia y en composiciones útiles para terapia.

En otro aspecto, la invención abarca el uso de los compuestos descritos en esta memoria para la terapia de enfermedades mediadas por la acción de los receptores NK-3. Un aspecto de este tipo abarca métodos de tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones en las cuales la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa, comprendiendo dichos métodos administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antagonista de la invención a un individuo que sufre dicha enfermedad o condición.

Una realización de este aspecto de la invención es un método de tratamiento o profilaxis de trastornos, en los cuales el trastorno es depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen

síndrome de intestino irritable y trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, o cáncer testicular, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente
5 eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa. Enfermedades y condiciones particulares que pueden tratarse
10 son depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen síndrome de intestino irritable y trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, y cáncer testicular. Realizaciones más
15 particulares abarcan usos de un compuesto en el tratamiento o la profilaxis de ansiedad, depresión, esquizofrenia y obesidad.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades o
20 condiciones mencionadas en esta memoria. Una realización particular de este aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias que incluyen síndrome de intestino irritable y trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar
25 obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, y cáncer testicular.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención, enantiómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden utilizarse solos o en forma de preparaciones
30 medicinales apropiadas para administración enteral o parenteral. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferiblemente menos de 80% y más preferiblemente menos de 50% en peso de un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente, lubricante o vehículo inerte
35 farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de diluyentes, lubricantes y vehículos son:

- para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios: aceites o ceras naturales o hidrogenados.

5 Se proporciona también un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de este tipo, proceso que comprende mezclar o preparar en forma de composición los ingredientes reunidos y conformar los ingredientes mezclados en tabletas o supositorios, encapsular los ingredientes en cápsulas o disolver los ingredientes para formar soluciones inyectables.

10 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen solvatos y sales. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido con ácidos, tales como ácidos farmacéuticamente aceptables convencionales que incluyen los ácidos maleico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico y metanosulfónico.

15 Sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I que pueden mencionarse incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo las sales hidrocloruro e hidrobromuro; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como las sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato, y fumarato. Sales de adición de ácido de los compuestos de Fórmula I pueden formarse por reacción de la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido
20 de la misma, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o medio en el cual la sal es insoluble o en un disolvente en el cual la sal es soluble, v.g., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietil-éter, o una mezcla de disolventes, que puede eliminarse a vacío o por liofilización. La reacción puede ser un proceso de metátesis o puede llevarse a cabo sobre una resina cambiadora de iones.

25 Para los usos, métodos, medicamentos y composiciones mencionados en esta memoria, la cantidad de compuesto utilizada y la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, por lo general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximada-
30 mente 20 mg/kg de peso corporal del animal. Tales dosis pueden administrarse en dosis divididas 1 a 4 veces al día o en una forma de liberación prolongada. Para el hombre, la dosis diaria total está comprendida en el intervalo de 5 mg a 1400 mg, más preferiblemente desde 10 mg a 100 mg, y formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden desde 2 mg a 1400 mg del compuesto mezclado con un vehículo
35 farmacéutico, lubricante y diluyente sólido o líquido.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas tautómeras, enantió-

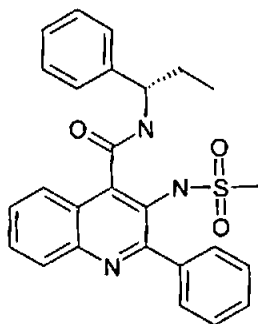
meras, estereoisómeras o de isómeros geométricos, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos utilizando técnicas convencionales, v.g. cristalización fraccionada, o HPLC quiral. Alternativamente, los enantiómeros individuales
5 pueden producirse por reacción de los materiales de partida ópticamente activas apropiadas en condiciones de reacción que no causen racemización.

Compuestos ilustrativos de la invención se pueden preparar por procesos análogos al descrito en el Esquema 1. Las personas con experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que pueden utilizarse muchas aminas adecuadas y cloruros de ácido y ácidos
10 carboxílicos para formar compuestos comprendidos dentro del alcance de la materia que constituye el objeto descrito en esta memoria como Fórmula I.

COMPUESTOS ILUSTRATIVOS

Los compuestos y procesos ilustrativos describen la invención a modo de ilustración y ejemplo para claridad de comprensión. Sin embargo, para los expertos en la técnica, una
15 vez contemplada la doctrina de los compuestos, procesos y métodos de esta invención, serán evidentes modificaciones y cambios que pueden hacerse en los mismos sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.

Ejemplo 1. 3-[(Metilsulfonil)amino]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolin-4-carboxamida (1)
(los identificadores en el Ejemplo 1 se refieren al Esquema 1).



20

Se añadió EDCI (289 mg, 1,5 mmol) a una solución de ácido 3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxílico (1c) (342 mg, 1,0 mmol), HOBt hidratado (231 mg, 1,5 mmol), 4-metilmorfolina (276 µl, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), a la temperatura
25 ambiente (TA) bajo N₂. Se añadió luego (S)-1-fenil-propilamina (135 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se eliminó todo el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10%, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró luego a vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con 15-25% acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título
30 (70 mg, 15%) como un sólido. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H), 1,97 (m, 2H), 3,44

(s, 3H), 5,17 (q, 1H), 5,47 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,42 (m, 2H). MS APCI, m/z = 460 ($M+1$). LCMS: 2,51 min.

El ácido de partida, ácido 3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxílico (1c), se preparó de la manera siguiente:

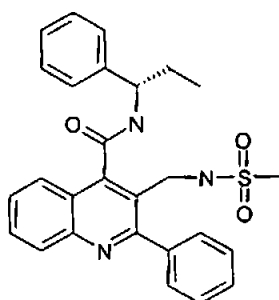
N-(2-Oxo-2-feniletíl)metanosulfonamida (1b)

A una solución de hidrocloreuro de 2-amino-1-feniletanona (1a) (1715 mg, 10 mmol) en DMF (20 ml) se añadió TEA (2,8 ml, 20 mmol). Después de enfriar en un baño de agua y hielo, se añadió lentamente cloruro de metilsulfonilo (0,77 ml, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró luego a vacío para dar el compuesto del título (2100 mg, 98%) como un sólido blanquecino. MS APCI, m/z = 214 ($M+1$). LCMS: 1,19 min.

Ácido 3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxílico (1c)

Se añadió a isatina (441 mg, 3 mmol) una solución de hidróxido de sodio (1,15 g, 29,0 mmol) en agua (2,5 ml). El precipitado pardo resultante se agitó enérgicamente a TA durante 20 minutos antes de calentarlo a 85°C. Se añadió luego gota a gota una solución de N-(2-oxo-2-feniletíl)metanosulfonamida (1b) (639 mg, 3,0 mmol) en etanol/THF/agua (6,3 ml/1,25 ml/6,3 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 4 h más, antes de enfriar a TA. Todos los disolventes orgánicos se eliminaron a vacío y el residuo acuoso se redujo a un volumen de aproximadamente 6 ml. El residuo acuoso se lavó con éter (3 x 10 ml) y luego se acidificó el residuo acuoso con enfriamiento a pH 4 con ácido acético. El precipitado formado se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título como un sólido (721 mg, 70,3%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,11 (s, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 10,03 (b, 2H). MS APCI, m/z = 343 ($M+1$). LCMS: 1,07 min.

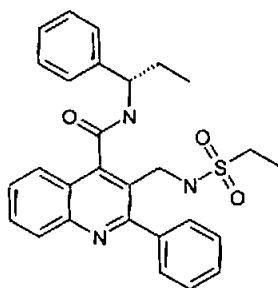
Ejemplo 2. ((S)-1-Fenil-propil)-amida del ácido 3-(metilsulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (los identificadores en los Ejemplos 2 y 3 se refieren al Esquema 2).



Se añadió trietilamina (140 μl , 1,0 mmol) a una solución de 3-(aminometil)-2-fenil-N-

5 [(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida (2e) (197 mg, 0,5 mmol) en DCM (30 ml) bajo N₂. Después de enfriar con un baño de hielo y agua, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (39 µl, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h más. La mezcla se lavó con salmuera (10 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró luego a vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con 15-25% acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (79 mg, 42%) como un sólido. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 5,25 (q, 1H), 6,66 (b, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,20 (m, 2H). MS APCI, m/z = 474 (M+1), LCMS: 2,16 min.

Ejemplo 3. 3-[(Etilsulfonil)amino]metil-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida



15 Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2, pero empleando cloruro de etanosulfonilo (48,6 µl, 0,51 mmol) como un componente se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 38%). ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,95 (m, 2H), 3,04 (q, 2H), 4,87 (s, 2H), 5,17 (q, 1H), 5,48 (b, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), MS APCI, m/z = 488 (M+1), LCMS: 2,24 min.

La amina de partida, 3-(aminometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida, para los Ejemplos 2 y 3 se preparó de la manera siguiente:

3-(Azidometil)-2-fenilquinoleína-4-carboxilato de metilo (2b)

25 A una solución de 3-(bromometil)-2-fenilquinoleína-4-carboxilato (2a) (2000 mg, 5,618 mmol) en THF/DMF (50 ml/10 ml) se añadió azida de sodio (402 mg, 6,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA bajo N₂ durante 12 h. Se eliminó totalmente el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró luego a vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con 10% acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1781 mg, 99,7%) como un sólido blanquecino. MS APCI, m/z: 319 (M+1). LCMS: 2,34 min.

Ácido 3-(azidometil)-2-fenilquinoleína-4-carboxílico (2c)

A una solución de 3-(azidometil)-2-fenilquinoleína-4-carboxilato de metilo (2b) (1781 mg, 5,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió la solución de hidróxido de litio monohidratado (674 mg, 28,1 mmol) en 25 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h y el residuo se acidificó con HCl 1N a pH 2. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio, después de lo cual se concentró a vacío. Se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (1200 mg, 66%) como un sólido blanquecino. MS APCI, m/z = 305 (M+1). LCMS: 1,09 min.

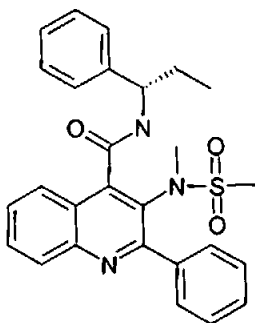
3-(Azidometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida (2d)

Se añadió EDC (960 mg, 4,92 mmol) a una solución de ácido 3-(azidometil)-2-fenilquinoleína-4-carboxílico (2c) (997 mg, 3,28 mmol), HOBT hidratado (760 mg, 4,92 mmol), 4-metilmorfolina (551 µl, 4,92 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a TA bajo N₂. Se añadió luego (S)-1-fenil-propilamina (488,5 mg, 3,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. Se eliminó totalmente el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró luego a vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con 15-25% acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1000 mg, 73%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, 3H), 2,01 (m, 2H), 5,17 (q, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,72 (b, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,49 (m, 2H), MS APCI, m/z = 422 (M+1), LCMS: 2,47 min.

3-(Aminometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida (2e)

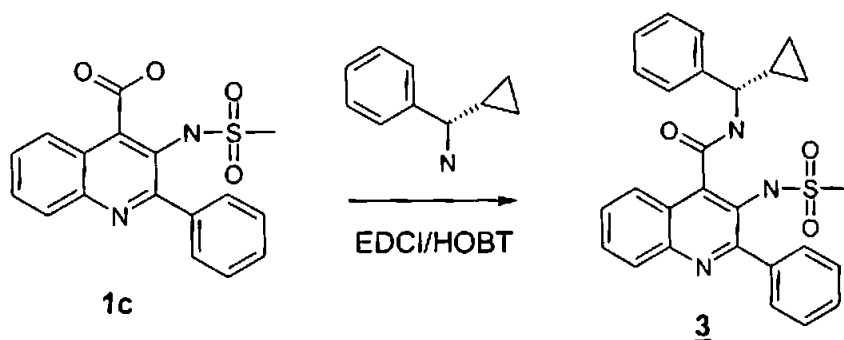
Se añadieron Pd/C (10%, 1190 mg) y HCl (2 N, 2,5 ml) a una solución de 3-(azidometil)-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida (2d) (1000 mg, 2,37 mmol) en etanol (200 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 psi H₂ a TA durante 1,5 h. El catalizador se separó por filtración a través de una capa gruesa de tierra de diatomeas, se lavó el filtro con etanol y los lavados y el etanol utilizado como disolvente se reunieron y se concentraron a vacío. La cristalización en diclorometano y éter proporcionó el compuesto del título (940 mg, 92%) como una sal de cloruro de hidrógeno. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,92 (t, 3H), 2,01 (m, 2H), 3,18 (b, 3H), 4,39 (t, 2H), 5,16 (q, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,44 (m, 2H), MS APCI, m/z = 396 (M+1), LCMS: 1,70 min.

Ejemplo 4. 3-[Metil(metilsulfonil)amino]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolin-4-carboxamida



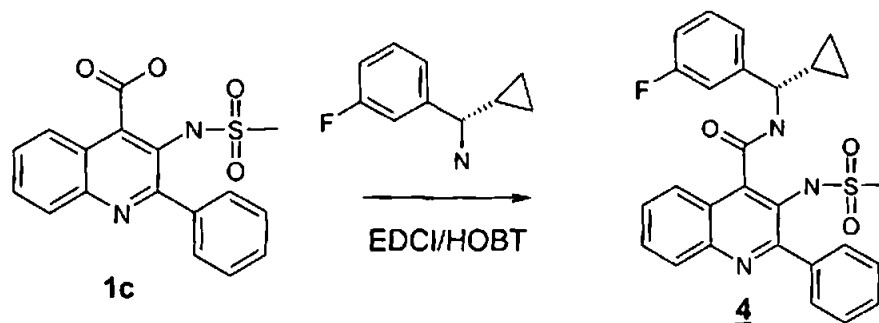
Se añadieron Cs_2CO_3 (325,8 mg, 1,0 mmol) y CH_3I (62,3 μl , 1,0 mmol) a una
 5 solución de 3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinolin-4-carboxamida (**1**)
 (459 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA bajo N_2 durante 2
 h. Se eliminó totalmente el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y
 solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se
 concentró luego a vacío. El residuo se purificó por recristalización en éter/ CH_2Cl_2 para dar el
 10 compuesto del título (210 mg, 44,4%) como un sólido. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t,
 3H), 1,97 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 5,10 (q, 1H), 5,14 (b, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d,
 2H), 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,42 (m, 2H). MS
 APCI, m/z = 474 (M+1). LCMS: 2,32 min.

Ejemplo 5. N-[(1S)-Ciclopropil(fenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-
 15 carboxamida (3)



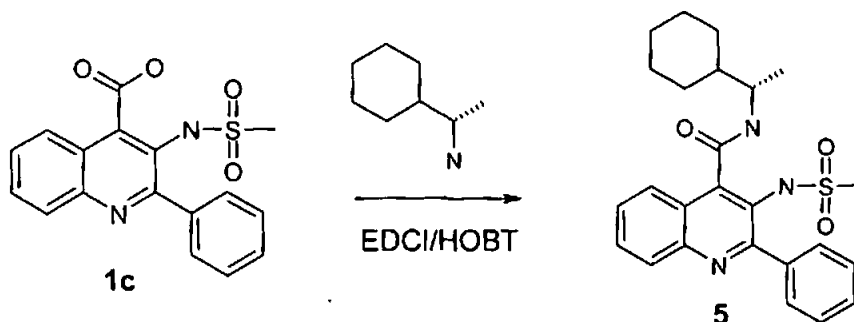
Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se
 empleó (S)-1-ciclopropil-1-fenilmetanamina como componente amínico, se obtuvo el
 20 compuesto del título (**3**) (50%) como un sólido blanco. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0,44 (m,
 2H), 0,61 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 4,76 (q, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,39
 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,42 (m, 2H). MS APCI, m/z
 = 472 (M+1). LCMS: 2,21 min.

Ejemplo 6. N-[(1S)-Ciclopropil(3-fluorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (4)



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se
 5 empleó (S)-1-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)metanamina como componente amínico, se obtuvo
 el compuesto del título (**4**) (35%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,46
 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 4,99 (q, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,34 (m, H),
 7,39 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,42 (m, 2H), MS
 APCI, m/z = 490 (M+1), LCMS: 2,24 min.

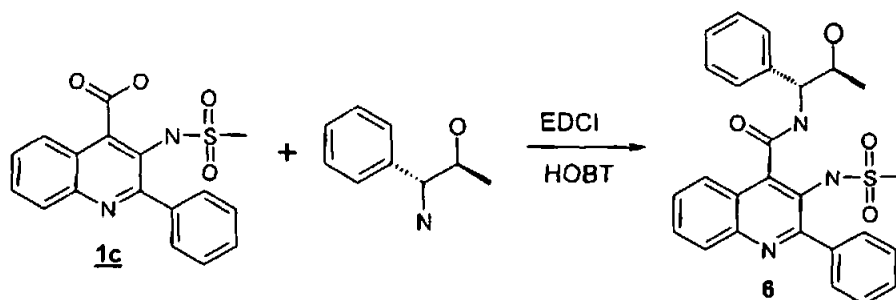
Ejemplo 7. N-[(1S)-1-Ciclohexiletill]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (5)



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se
 15 empleó (1S)-1-ciclohexiletanamina como componente amínico, se obtuvo el compuesto del
 título (**5**) (36%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1,12-1,16 (m, 4H), 1,26
 (d, 2H), 1,45-1,55 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 4,23 (q, 1H), 6,62 (d, 1H),
 7,37 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), MS APCI,
 m/z = 452 (M+1), LCMS: 2,30 min.

Ejemplo 8. N-[(1R, 2S)-2-Hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida (6)

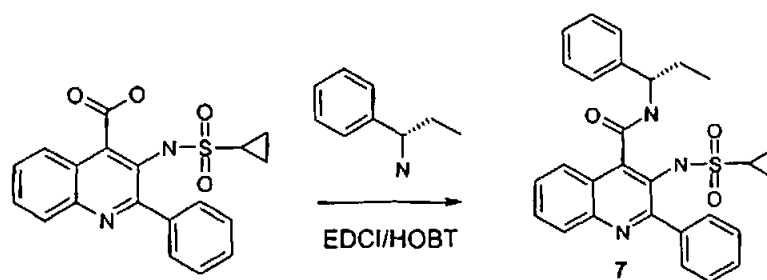
20



Se añadió EDCI (210 mg, 1,1 mmol) a una solución de ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-4-carboxílico (**1c**) (250 mg, 0,73 mmol), HOBT hidratado (148 mg, 1,1 mmol), 4-metilmorfolina (160 μ l, 1,46 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a TA bajo N₂. Se añadió una mezcla de hidrocloreuro de (1R, 2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol y 4-metilmorfolina (193 μ l, 1,75 mmol), en cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. La solución se reparte contra agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos reunidos se extraen con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran luego a vacío con adición de sílice. El compuesto se eluye subsiguientemente de la sílice y se cromatografía, eluyendo con 15-30% acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del título (167 mg, 48%). ¹H NMR (500,333 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,69 (d', J = 6,7 Hz, 1H), 4,44 - 4,47 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 8,4, 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,9, 6,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 4H), 7,71 - 7,78 (m, 4H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H) MS APCI, m/z=476,1 (M+1), LCMS: 1,86 min.

La amina de partida, hidrocloreuro de (1R, 2S)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol, se preparó a partir de óxido de (1S, 2S)-(-)-1-fenilpropileno por métodos conocidos.

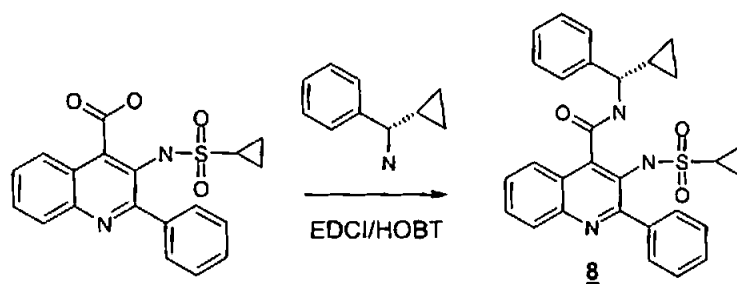
Ejemplo 9. 3-[(Ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]quinoleína-4-carboxamida (**7**)



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se empleó ácido 3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxílico como el componente ácido, se obtuvo el compuesto del título (**7**) (85%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,79-0,82 (m, 2H), 0,95 (t, 3H), 1,09-1,11 (m, 2H), 1,87-2,07 (m,

2H), 4,13 (m, 1H), 5,19 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), MS APCI, m/z = 486 (M+1), LCMS: 2,31 min.

Ejemplo 10. N-[(S)-Ciclopropil(fenil)metil]-3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxamida (8)



Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se empleó ácido 3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxílico como el componente ácido, se obtuvo el compuesto del título (8) (45%) como un sólido blanco. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0,43 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,79-1,11 (m, 4H), 0,95 (t, 3H), 1,56 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 4,75 (q, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), MS APCI, m/z = 498 (M+1), LCMS: 2,37 min.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

15 Actividad de Fijación del Receptor NK-3:

Generalmente, la actividad de fijación de NK-3r puede evaluarse utilizando ensayos realizados como se describe en Krause et al., (Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 94: 310-315, (1997)). Se clona DNA complementario de NK-3r a partir de RNA hipotalámico humano utilizando procedimientos estándar. El cDNA receptor se inserta en un vector de expresión adecuado transfectado en una línea de células de ovario de hámster chino, y una línea de células clonales expresadas de manera estable puede aislarse, caracterizarse y utilizarse para experimentos.

Las células pueden dejarse crecer en medio de cultivo de tejidos por métodos conocidos por los expertos en la técnica, y recuperarse por centrifugación a velocidad baja. Los sedimentos de células pueden homogeneizarse, las membranas celulares totales pueden aislarse por centrifugación a alta velocidad y suspenderse en solución salina tamponada. Generalmente, los ensayos de fijación de receptores pueden realizarse por incubación de cantidades adecuadas de preparaciones de membrana purificadas con [¹²⁵I]-metilPhe7-neuroquinina B, en presencia o ausencia de compuestos de ensayo. Las proteínas de membrana pueden recogerse por filtración rápida y la radiactividad puede cuantificarse en un contador de centelleo de placa β. La fijación inespecífica puede

distinguirse de la fijación específica por el uso de controles adecuados y la afinidad de los compuestos para el receptor expresado puede determinarse utilizando diferentes concentraciones de compuestos.

Preparación de membranas a partir de células CHO transfectadas con receptores NK-3 clonados:

Se clonó un gen receptor de NK-3 humano utilizando métodos similares a los descritos para otros receptores NK humanos (Aharony et al., Mol. Pharmacol. 45:9-19, 1994; Caccese et al., Neuropeptides 33, 239-243, 1999). La secuencia de DNA del receptor NK-3 clonado difería la secuencia publicada (Buell et al., FEBS Letts. 299, 90-95, 1992; Huang et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 184, 966-972, 1992) dejando un cambio silencioso de una sola base D > C en el nucleótido 1320 de la secuencia codificante. Dado que el cambio es silencioso, el gen clonado proporciona una secuencia primaria de aminoácidos para la proteína codificada del receptor NK-3, idéntica a la secuencia publicada. El cDNA del receptor se utilizó para transfectar células CHO-K1 utilizando métodos estándar, y se aisló y caracterizó un clon que expresaba de manera estable el receptor. Las membranas plasmáticas de estas células se prepararon como se ha publicado (Aharony et al., 1994).

Las células se recogieron y centrifugaron para eliminar el medio. Las células reducidas a un sedimento se homogeneizaron (Brinkmam Polytron, tres estallidos de 15 s en hielo) en un tampón constituido por Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 120 mM, KCl 5 mM, EDTA 10 mM e inhibidores de proteasas (0,1 mg/ml de inhibidor de tripsina de soja, y yodoacetamida 1 mM). El homogenizado se centrifugó a 1000 x g durante 10 min a 4°C para eliminar los residuos celulares. Los sedimentos se lavaron una sola vez con tampón de homogenización. Los sobrenadantes se reunieron y se centrifugaron a 40.000 x g durante 20 min a 4°C. El sedimento que contenía membrana se homogeneizó con un Polytron como anteriormente. La suspensión se centrifugó a 40.000 x g durante 20 min a 4°C, se suspendió el sedimento en tampón (HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía MgCl₂ 3 mM, KCl 30 mM, y tiófano 100 µM), y se determinó la concentración de proteínas. La suspensión de membrana se diluyó luego a 3 mg/ml con tampón que contenía 0,02% de BSA, y se congeló súbitamente. Las muestras se guardaron a -80°C hasta su utilización.

Ensayo para la Actividad de Fijación del Receptor NK-3:

Un método de ensayo de fijación de receptores con [¹²⁵I]-MePhe⁷-NKB se modificó con respecto al descrito por Aharony et al., J. Pharmacol. Exper. Ther., 274; 1216-1221, 1995.

Se llevaron a cabo experimentos de competición en 0,2 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MnCl₂ 4 mM, tiófano 10 µM, pH 7,4) que contenía membranas (2 µg de

proteína/reacción), los competidores ensayados, y [¹²⁵I]-MePhe7NKB (0,2 nM). Se utilizó ligando homólogo sin marcar (0,5 µM) para definir la fijación inespecífica. Se realizaron incubaciones a 25°C durante 90 min. El ligando fijado al receptor se aisló por filtración a vacío en un equipo Packard Harvester sobre placas GF/C previamente impregnadas en BSA al 0,5%. Las placas se lavaron con Tris 0,02 M, pH 7,4. La computación de las constantes de fijación en equilibrio (K_D y K_i), la densidad del receptor (B_{max}) y el análisis estadístico se llevaron a cabo como se ha publicado previamente (Aharony et al., 1995) utilizando el software GraphPad Prism o IDBS XLfit.

Actividad Funcional de NK-3:

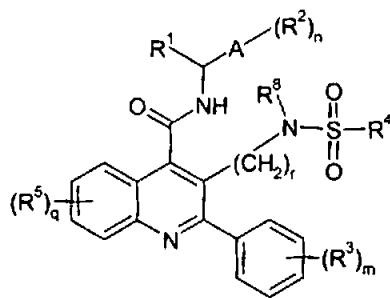
Generalmente, la actividad funcional de NK-3 puede evaluarse utilizando ensayos de movilización de calcio en líneas de células estables que expresan NK-3r. La movilización de calcio inducida por el agonista metilPhe7-neuroquinina B puede monitorizarse utilizando un instrumento FLIPR (Molecular Devices) de la manera descrita por el fabricante. Los agonistas pueden añadirse a las células y las respuestas de fluorescencia pueden registrarse continuamente durante hasta 5 min. Las acciones de los antagonistas pueden evaluarse por preincubación de células antes de la administración del agonista metilPhe7-neuroquinina B. La acción de los agonistas puede evaluarse observando su actividad intrínseca en dicho sistema.

Ensayo para Actividad Funcional de NK-3:

Se mantuvieron células CHO que expresaban el receptor NK-3 en medios de crecimiento (medio Ham's F12, 10% FBS, L-glutamina 2 mM, y 50 mg/ml de higromicina B). Un día antes de ensayo, las células se dispensaron en placas de 384 pocillos en medio Ultraculture (Cambrex Bio Science) con L-glutamina 2 mM hasta alcanzar 70-90% de confluencia. Para cuantificar la movilización del calcio inducida por el receptor NK-3, las células se lavaron primeramente con tampón de ensayo constituido por Solución Salina Equilibrada de Hanks, HEPES 15 mM, y probenecid 2,5 mM, pH 7,4. Las células se cargaron luego con el tinte Fluo4/AM (4,4 µM) en tampón de ensayo. Las células se incubaron durante una hora y se lavaron luego con tampón de ensayo, se expusieron a senktide 0,02-300 nM y se registró la respuesta de fluorescencia utilizando un instrumento FLIPR (Molecular Devices Corporation). Para cuantificar el antagonismo de la respuesta agonista, las células se preincubaron con concentraciones variables de compuesto de ensayo durante 2-20 min y se expusieron luego a senktide 2 nM, una concentración que produce por sí sola aproximadamente un 70% de la respuesta máxima de calcio. Los datos resultantes se analizaron utilizando el software XLfit (fabricante IDBS) para determinar los valores CE₅₀ y CI₅₀.

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1 Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} -;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} -, alcoxi C_{1-6} -, y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, alcoxi C_{1-6} - y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} - y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SO-alquilo C_{1-6} -, -SO₂-alquilo C_{1-6} -, N⁺(O⁻)R⁶R⁷-, -NR⁶SO₂R⁷-, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶-, -OR⁶-, -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-5} en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} -;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂,

-CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es $E-(CH_2)_p$ y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituido o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -CO-, -NR⁶R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno;

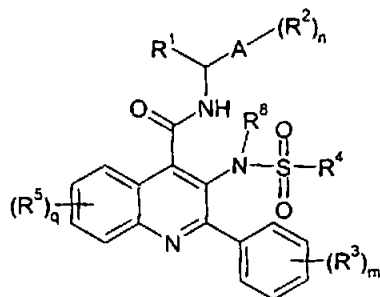
estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, r y R^8 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde R^4 se selecciona de cicloalquilo C_{3-7} y $E-(CH_2)_p$, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-6} , -SO₂-alquilo C_{1-6} , N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo y p es 1, 2, 3, 4 ó 5.

Reivindicación 3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, r y R^4 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y en donde R^8 se selecciona de H, o un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo C_{3-6} , grupos que están sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} .

Reivindicación 4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es fenilo.

Reivindicación 5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde r es 0, de acuerdo con la Fórmula II,



II

en donde R^1 , A, R^2 , n, R^3 , m, R^5 , q, R^4 y R^8 son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

A es fenilo;

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

R^2 se selecciona de H, halógeno y alcoxi C_{1-6} - insustituido;

R^3 es H o halógeno;

R^8 es H o metilo;

n y m son ambos 1, y

cuando R^1 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN y halógeno,

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

A es fenilo;

R^1 se selecciona de alquilo C_{1-4} - y cicloalquilo C_{3-6} -;

R^2 se selecciona de H, halógeno y alcoxi C_{1-6} - insustituido;

R^3 es H o halógeno;

R^8 es H o metilo;

n y m son ambos 1;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} - y E-(CH₂)_p-, donde E es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros sustituido o insustituido y enlazado a N, que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno, y

R^5 es H,

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

A es fenilo;

R¹ es etilo o ciclopropilo;

R² se selecciona de H, F y -OCH₃;

R³ es H o F;

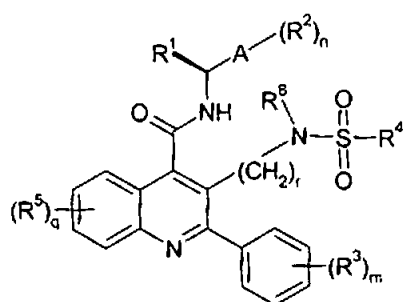
R⁸ es H;

n, m y q son cada uno 1, y

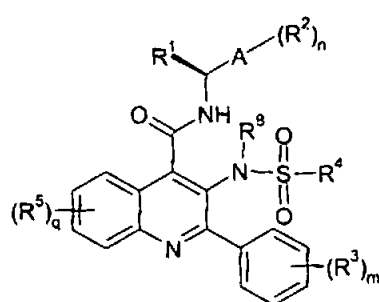
R⁵ se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH y halógeno,

estereoisómeros, enantiómeros, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en conformidad con la Fórmula III o IV



III



IV

en donde R¹, A, R², n, R³, m, r, R⁴, R⁵ y q son como se define para la Fórmula I, precursores hidrolizables *in vivo* y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Reivindicación 10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-etanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 2-fenil-3-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 2-fenil-3-(propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 2-fenil-3-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

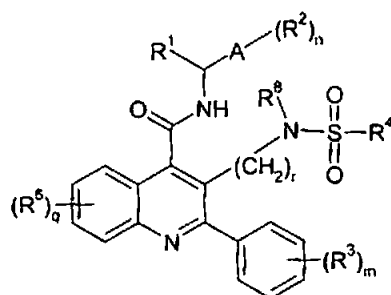
ácido 3-ciclopropanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (ciclopropil-fenil-metil)-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico (ciclopropil-fenil-metil)-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 3-etanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-fenil-3-trifluorometanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-fenil-3-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-fenil-3-(propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-fenil-3-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonilamino)-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 3-ciclopropanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
ácido 3-metanosulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico ((S)-ciclopropil-fenil-metil)-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [(S)-1-(3-fluoro-fenil)-propil]-amida;
ácido 2-(3-fluoro-fenil)-3-metanosulfonilamino-quinoleína-4-carboxílico [(S)-ciclopropil-(3-fluoro-fenil)-metil]-amida;
ácido 3-(metanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;

ácido 3-(etanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico (1-fenil-propil)-amida;
 ácido 3-(metanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-
 amida;
 ácido 3-(etanosulfonilamino-metil)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-amida;
 N-[(1S)-ciclopropil(fenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;
 N-[(1S)-ciclopropil(3-fluorofenil)metil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;
 N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamide;
 N-[(1R, 2S)-2-hidroxi-1-fenilpropil]-3-[(metilsulfonil)amino]-2-fenilquinolin-4-carboxamida;
 N-[(S)-ciclopropil(fenil)metil]-3-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-fenilquinoleína-4-carboxamida; y
 ácido 3-(metanosulfonil-metil-amino)-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico ((S)-1-fenil-propil)-
 amida;

o un estereoisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o sal farmacéutica-
 mente aceptable del mismo.

Reivindicación 11 Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I,



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} -;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno,
 alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} -, alcoxi C_{1-6} -, y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN,
 halógeno, alquilo C_{1-6} -, alcoxi C_{1-6} - y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} - y
 E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-6} -, -SO₂-alquilo C_{1-6} ,
 N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6
 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del

mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, $-R^6$, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$ y $-SO_2R^6$;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alqueno o alquino C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, $-NH_2$, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-6} en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, $-NH_2$, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es $E-(CH_2)_p$ y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, $-NH_2$, -CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-CO-$, $-NR^6R^7$, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, $-NH_2$, -CN, fenilo y halógeno,

comprendiendo dicho proceso:

o bien,

hacer reaccionar 2-amino-1-fenil-etanona y un cloruro de alquil-sulfonilo en presencia de TEA y DCM para formar una N-(2-oxo-2-fenil-etil)-alquilsulfonamida;

tratar dicha alquilsulfonamida con NaOH, y THF en etanol para formar un ácido 3-alquilsulfonilamino-2-fenil-quinoleína-4-carboxílico, y

hacer reaccionar dicho ácido carboxílico con una arilamina en presencia de EDCI y HOBT para formar un compuesto de Fórmula I,

o

tratar un éster metílico de ácido bromoalquil-2-fenilquinoleína-4-carboxílico con NaN_3 en DMF/THF para formar un azido derivado del mismo;

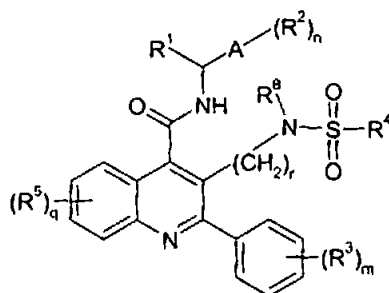
tratar dicho derivado con LiOH en etanol/agua para formar un ácido azidocarboxílico;

hacer reaccionar dicho ácido con una arilamina en presencia de EDCI y HOBt para formar una azido-quinoleína;

tratar dicha azido-quinoleína con paladio sobre carbono en etanol en presencia de hidrógeno para formar una amina, y

hacer reaccionar dicha amina y un cloruro de alquil-sulfonilo en presencia de TEA y DCM para formar un compuesto de Fórmula I.

Reivindicación 12 Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa, método que comprende administrar a un individuo que sufre dicha enfermedad o condición una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} -, cicloalquilo C_{3-6} - y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} -;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} -, alcoxi C_{1-6} -, y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} -, alcoxi C_{1-6} - y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} -, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} -, cicloalquilo C_{3-7} - y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-6} -, -SO₂-alquilo C_{1-6} -, N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alqueno o alquino C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxí C_{1-3} ;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-6} en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxí C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es $E-(CH_2)_p$ y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxí C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -CO-, -NR⁶R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

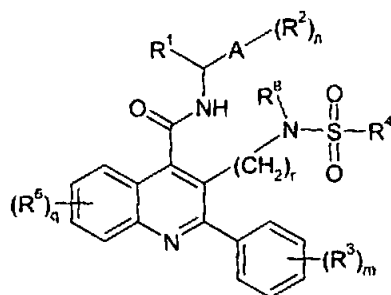
y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxí o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno,

o un estereoisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicación 13 El método de la reivindicación 12, en el cual dicha enfermedad o condición se selecciona de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.

Reivindicación 14 Una composición farmacéutica que comprende un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-8} ;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-8} ;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-7} y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-8} , -SO₂-alquilo C_{1-8} , N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinitilo C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-5} en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es E-(CH₂)_p- y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no

aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituido o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-CO-, -NR⁶R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

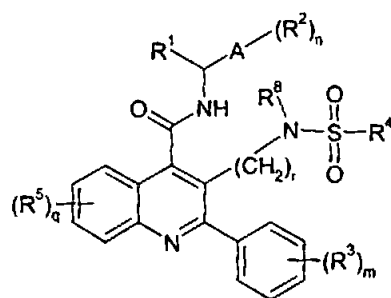
cuando R¹, R², R³ o R⁴ es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno,

o un estereoisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicación 15 Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa, método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 a un individuo que sufre dicha enfermedad o condición.

Reivindicación 16 El método de la reivindicación 15, en el cual dicha enfermedad o condición se selecciona de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.

Reivindicación 17 Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆- y alquilo C₁₋₄-OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C₃₋₇-;

R² se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno,

alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇-, alcoxi C₁₋₆-, y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-;

n es 1, 2 ó 3;

R³ se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₆-, alcoxi C₁₋₆- y alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₇- y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C₁₋₆-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R⁵ se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶-, -OR⁶-, -NR⁶R⁷-, -SR⁶-, -SOR⁶ y -SO₂R⁶;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

R⁶ y R⁷ se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C₂₋₆ lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C₃₋₇ que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C₁₋₃-;

R⁸ se selecciona de H, un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C₃₋₅ en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, arilo y alcoxi C₁₋₃-;

y,

cuando R⁴ es E-(CH₂)_p- y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -OH, =O, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C₁₋₄-, alcoxi C₁₋₄-, alquilo C₁₋₄-CO-, -NR⁶R⁷-, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

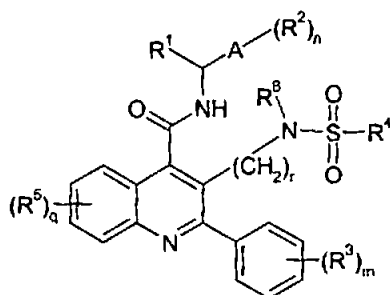
cuando R¹, R², R³ o R⁴ es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de -OH, -NH₂, -CN, fenilo y halógeno,

o un estereoisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa.

Reivindicación 18 El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicha enfermedad o condición se selecciona de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.

Reivindicación 19 El uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición en la cual la modulación del receptor NK-3 es beneficiosa de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-4} -OC(O)-;

A es fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^2 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

n es 1, 2 ó 3;

R^3 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

m es 1, 2 ó 3;

r es 0, 1, 2 ó 3,

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y E-(CH₂)_p-, donde E se selecciona de -NR⁶R⁷, -SR⁶, -SO-alquilo C_{1-6} , -SO₂-alquilo C_{1-6} , N⁺(O⁻)R⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno o un N-óxido del mismo, y p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^5 se selecciona en cada caso independientemente de H, -OH, -CN, halógeno, -R⁶, -

OR^6 , $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$ y $-SO_2R^6$;

q es 1, 2 ó 3;

en donde:

R^6 y R^7 se seleccionan en cada caso independientemente de H, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo alquenoilo o alquinoilo C_{2-6} lineal o ramificado y un grupo carbocíclico C_{3-7} que tiene cero, uno o dos enlaces dobles o triples, en donde dichos grupos están insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de $-OH$, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

R^8 se selecciona de H, un grupo alquilo C_{1-5} lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C_{3-5} en donde dichos grupos están o bien insustituídos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de $-OH$, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, arilo y alcoxi C_{1-3} ;

y,

cuando R^4 es $E-(CH_2)_p$ y dicho E del mismo es un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros enlazado a N o C o un N-óxido del mismo, dicho E está insustituído o tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de $-OH$, $=O$, $-NH_2$, $-CN$, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo $C_{1-4}-CO$ -, $-NR^6R^7$, arilo y un anillo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de nitrógeno;

y,

cuando R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi o alcoxialquilo, dichos restos están insustituídos o tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso de $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, fenilo y halógeno,

o un estereoisómero, enantiómero, precursor hidrolizable *in vivo* o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicación 20 El uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual dicha enfermedad o condición se selecciona de depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos cognitivos, psicosis, obesidad, enfermedades inflamatorias, síndrome de intestino irritable, trastorno inflamatorio del intestino, emesis, preeclampsia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos asociados con gonadotropinas y/o andrógenos excesivos que incluyen dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata y cáncer testicular.



No. 08-055473- -00000-0000

Fecha: 2008-05-30 16:08:19 Dep. 2020 NUECREACION
 Fra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASENACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

70

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] 30
- ◆ 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 []

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 30-05-08
 Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

71

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

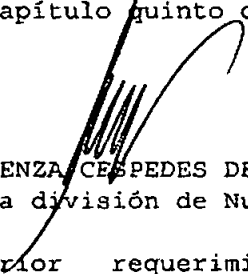
REFERENCIA	Radicación No.	8 55473
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/001408
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 9 4 5 2

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 8 JUL. 2008
adpall