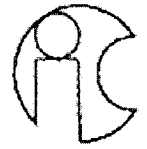




Org
Dintel

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Q7F



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-35905

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 ONN Inglaterra

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Abril de 2009

991

* CON ORDEN DE
PUBLICACION



No. 09-035905- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 16:40:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 104



**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

P2009/000054

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

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

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Colin Andrew LEACH

Dirección: 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/081165

Fecha

Octubre 12, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/048866

Fecha

Abril 24, 2008

6

Título (54) COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS

(Ver folios 110 y 111)

Clasificación Internacional (51) A61K 31/4427, A61K 31/517, C07D 471/04

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Octubre 13, 2006

Enero 25, 2007

(31) Número de Solicitud

60/829,328

11/626,882

9

Comprobante de pago No. 09-25,658

Fecha Abril 1 de 2009

10

ANEXOS

☒ x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ x

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-007.709

☒ x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Declaración bajo la Regla 4.12 del PCT.*

☐

Declaraciones.

☒ x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: *[Firma]*

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,658
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISREX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91394656	01/04/2009	7,928,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: CIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P2008/231
4 GSIL

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de
agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario
autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

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 James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del
5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que
representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi-
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

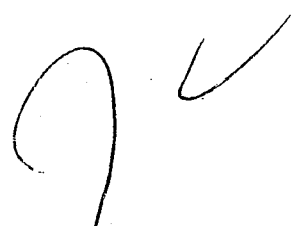
CERTIFICO:

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

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

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

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



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



6

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 **James Kerr Milligan**
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

5. at London/à Londres
6. Certified/Attesté
the/le **14 August 2003**
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 **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



[Handwritten signature]

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

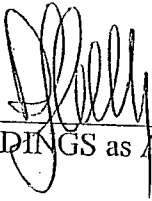
El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City, Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii)). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from

Inventor LEACH, Colin Andrew , of 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 to Glaxo Group Limited dated 11 October 2007

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".
Form PCT/RO/101 (declaration sheet (ii)) (March 2001; reprint January 2003)

See Notes to the request form



PCT

[illegible]

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

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

Chemical structure (I) is a complex molecule. It features a quinoline-like core (a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom and a carbonyl group). The nitrogen atom is substituted with a group R^1 via a Y atom. The carbonyl group is part of an amide linkage to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a group R^5 via an oxygen atom and a group R^3 via a carbon atom. The piperidine ring is also linked to a biphenyl group (two benzene rings connected by a single bond). The biphenyl group is substituted with a group R^2 via a carbon atom. The structure is labeled (I).

(S7) Abstract: A compound of formula (I) wherein: R¹ is an aryl group, unsubstituted or substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different selected from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, aryl C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR⁶, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁸SO₂R⁹, NR⁸R⁹, halo C₁-C₄ alkyl, and halo C₁-C₄ alkoxy, W is CH and X is N, or W is N and X is CH, or W and X are CH; Y is C₂-C₆alkyl, R⁷ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, aryl C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR⁶, carboxy, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁸SO₂R⁹, NR⁸R⁹, mono to perfluoro- C₁-C₆ alkyl, or mono to perfluoro- C₁-C₆ alkoxy; n is 0-5; R³ is C₁-C₄ alkyl; R⁴ is C₁-C₄ alkyl; R⁵ is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, halo C₁-C₄ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl C₁-C₄ alkyl, C₅-C₈ cycloalkenyl, C₅-C₈cycloalkenyl C₁-C₄ alkyl, C₃-C₈-membered heterocycloalkyl, 3-8-membered heterocycloalkyl C₁-C₄ alkyl, C₆-C₁₄ aryl, C₆-C₁₄ aryl C₁-C₁₀ alkyl, heteroaryl, or heteroaryl C₁-C₁₀alkyl; wherein each group is optionally one or more times by the same and/or a different group which is C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, aryl C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, halo, CN, NR⁸R⁹, or halo C₁-C₄ alkoxy R⁶ and R⁷ are independently hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl; R⁸ and R⁹ are the same or different and are hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl, or R⁸ and R⁹ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7 membered ring optionally containing one or more further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, and optionally substituted by one or two substituents selected from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylcarboxy, aryl, and aryl C₁-C₄ alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds are useful for treating atherosclerosis or other inflammatory diseases.



- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report

Bicyclic Heteroaromatic Compounds

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to certain novel quinazolines and naphthyridines, processes for their preparation, intermediates useful in their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and their use in therapy, in particular in the treatment of atherosclerosis.

BACKGROUND OF THE INVENTION

WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describes the phospholipase A₂ enzyme Lipoprotein Associated Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), the sequence, isolation and purification thereof, isolated nucleic acids encoding the enzyme, and recombinant host cells transformed with DNA encoding the enzyme. Suggested therapeutic uses for inhibitors of the enzyme included atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury and acute and chronic inflammation. A subsequent publication from the same group further describes this enzyme (Tew D et al, Arterioscler Thromb Vas Biol 1996;16;591-9) wherein it is referred to as LDL-PLA₂. A later patent application (WO 95/09921, Icos Corporation) and a related publication in Nature (Tjoelker et al, vol 374, 6 April 1995, 549) describe the enzyme PAF-AH which has essentially the same sequence as Lp-PLA₂ and suggest that it may have potential as a therapeutic protein for regulating pathological inflammatory events.

It has been shown that Lp-PLA₂ is responsible for the conversion of phosphatidylcholine to lysophosphatidylcholine, during the conversion of low density lipoprotein (LDL) to its oxidised form. The enzyme is known to hydrolyse the sn-2 ester of the oxidised phosphatidylcholine to give lysophosphatidylcholine and an oxidatively modified fatty acid. Both products of Lp-PLA₂ action are biologically active with lysophosphatidylcholine, in particular having several pro-atherogenic activities ascribed to it including monocyte chemotaxis and induction of endothelial dysfunction, both of which facilitate monocyte-derived macrophage accumulation within the artery wall. Inhibition of the Lp-PLA₂ enzyme would therefore be expected to stop the build up of these macrophage enriched lesions (by inhibition of the formation of lysophosphatidylcholine and oxidised free fatty acids) and so be useful in the treatment of atherosclerosis.

12

A recently published study (WOSCOPS – Packard et al, N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1148-1155) has shown that the level of the enzyme Lp-PLA₂ is an independent risk factor in coronary artery disease.

5 The increased lysophosphatidylcholine content of oxidatively modified LDL is also thought to be responsible for the endothelial dysfunction observed in patients with atherosclerosis. Inhibitors of Lp-PLA₂ could therefore prove beneficial in the treatment of this phenomenon. An Lp-PLA₂ inhibitor could also find utility in other disease states that exhibit endothelial dysfunction including diabetes, hypertension, angina pectoris and after ischaemia and reperfusion.

10 Furthermore, Lp-PLA₂ inhibitors may also have a general application in any disorder that involves lipid oxidation in conjunction with Lp-PLA₂ activity to produce the two injurious products, lysophosphatidylcholine and oxidatively modified fatty acids. Such conditions include the aforementioned conditions atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, ischaemia, reperfusion injury and acute
15 and chronic inflammation.

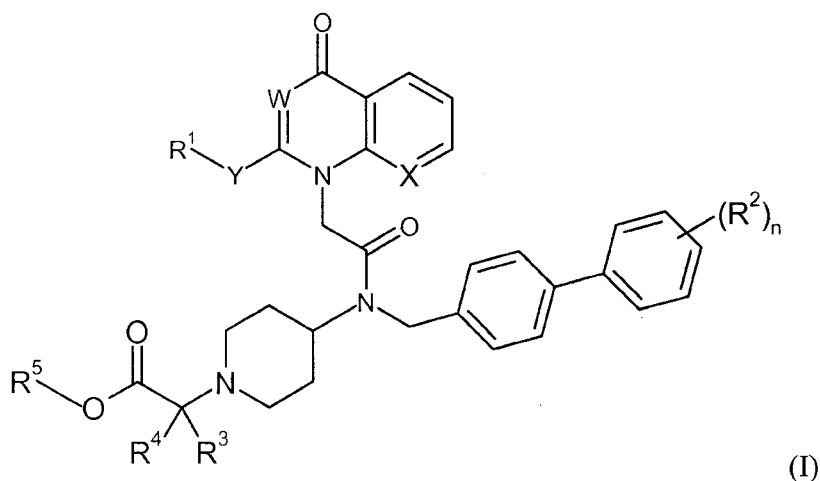
In addition, Lp-PLA₂ inhibitors may also have a general application in any disorder that involves activated monocytes, macrophages or lymphocytes, as all of these cell types express Lp-PLA₂. Examples of such disorders include psoriasis.

20 Furthermore, Lp-PLA₂ inhibitors may also have a general application in any disorder that involves lipid oxidation in conjunction with Lp-PLA₂ activity to produce the two injurious products, lysophosphatidylcholine and oxidatively modified fatty acids. Such conditions include the aforementioned conditions atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, ischaemia, reperfusion injury and acute
and chronic inflammation.

25 Patent applications WO 01/60805, WO 02/30911, WO 02/30904, WO 03/016287, WO 03/042218, WO 03/042206, WO 03/041712, WO 03/086400, and WO 03/87088 disclose inhibitors of the enzyme Lp-PLA₂.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a first aspect, this invention relates to a compound of formula (I)



(I)

wherein:

R^1 is an aryl group, unsubstituted or substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, aryl C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR^6 , $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , halo C_1 - C_4 alkyl, and halo C_1 - C_4 alkoxy;

W is CH and X is N, or W is N and X is CH, or W and X are both CH;

Y is C_2 - C_4 alkyl,

R^2 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, aryl C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR^6 , carboxy, $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , mono to perfluoro- C_1 - C_6 alkyl, or mono to perfluoro- C_1 - C_6 alkoxy;

n is 0-5;

R^3 is C_1 - C_4 alkyl;

R^4 is C_1 - C_4 alkyl;

R^5 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, halo C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl C_1 - C_4 alkyl, 3-8-membered heterocycloalkyl, 3-8-membered heterocycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{14} aryl, C_6 - C_{14} aryl C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl, or heteroaryl C_1 - C_{10} alkyl; wherein each group is optionally one or more times by the same

and/or a different group which is C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, aryl C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, halo, CN, NR⁸R⁹, or halo C₁-C₄ alkoxy

R⁶ and R⁷ are independently hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl;

R⁸ and R⁹ are the same or different and are hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7 membered ring optionally containing one or more further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, and optionally substituted by one or two substituents selected from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylcarboxy, aryl, and aryl C₁-C₄ alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect, this invention relates to a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) or its salt and a pharmaceutically acceptable excipient.

In a further aspect, this invention encompasses a method for preventing or treating a disease in which inhibition of an enzyme characterized as being an Lp-PLA₂ enzyme will prevent, moderate or cure the disease, for example atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, or acute and chronic inflammation.

The invention also relates to the use of a compound of formula (I) or its salt for manufacturing a medicament for preventing or treating diseases such as atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, or acute and chronic inflammation.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

For the avoidance of doubt, unless otherwise indicated, the term "substituted" means substituted by one or more defined groups. In the case where groups may be selected from a number of alternative groups the selected groups may be the same or different.

The term "independently" means that where more than one substituent is selected from a number of possible substituents, those substituents may be the same or different.

An "effective amount" means that amount of a compound of formula (I) or a salt thereof that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Furthermore, the term "therapeutically effective amount" means any amount which, as compared to a

10

corresponding subject who has not received such amount, results in improved treatment, healing, prevention, or amelioration of a disease, disorder, or side effect, or a decrease in the rate of advancement of a disease or disorder. The term also includes within its scope amounts effective to enhance normal physiological function.

5 As used herein the term "alkyl" refers to a straight- or branched-chain hydrocarbon radical having the specified number of carbon atoms, so for example, as used herein, the terms "C₁-C₄-alkyl" and "C₁-C₁₀ alkyl" refers to an alkyl group having at least 1 and up to 4 or 10 carbon atoms respectively. Examples of such branched or straight-chained alkyl groups useful in the present invention include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, 10 n-nonyl, and n-decyl, and branched analogs of the latter 5 normal alkanes.

When the term "halo C₁-C₄ alkyl" is used it refers to an alkyl group having at least 1 and up to 4 carbon atoms that is substituted with at least one halogen selected from F, Cl, Br, and I on any or all of the carbons. Examples include, but are not limited to, 15 fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, pentafluoroethyl, 2-(trifluoromethyl)ethyl, and nonafluoro-*tert*-butyl.

When the term "halo C₁-C₄ alkoxy" is used it refers to an alkyl group having at least 1 and up to 4 carbon atoms that is substituted with at least one halogen selected from F, Cl, Br, and I on any or all of the carbons. Examples include, but are not limited to, 20 fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, pentafluoroethyl, 2-(trifluoromethyl)ethyl, and nonafluoro-*tert*-butyl.

When the term "alkenyl" (or "alkenylene") is used it refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and at least 1 and up to 5 carbon-carbon double bonds. Examples include ethenyl (or ethenylene) and propenyl 25 (or propenylene).

When the term "alkynyl" (or "alkynylene") is used it refers to straight or branched hydrocarbon chains containing the specified number of carbon atoms and at least 1 and up to 5 carbon-carbon triple bonds. Examples include ethynyl (or ethynylene) and propynyl (or propynylene).

30 When "cycloalkyl" is used it refers to a non-aromatic, saturated, cyclic hydrocarbon ring containing the specified number of carbon atoms. So, for example, the term "C₃-C₈ cycloalkyl" refers to a non-aromatic cyclic hydrocarbon ring having from three to eight carbon atoms. Exemplary "C₃-C₈ cycloalkyl" groups useful in the present

invention include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

The term "C₅-C₈cycloalkenyl" refers to a non-aromatic monocyclic carboxycyclic ring having the specified number of carbon atoms and up to 3 carbon-carbon double bonds.

5 "Cycloalkenyl" includes by way of example cyclopentenyl and cyclohexenyl.

Where the phrase "a 3-8-membered heterocycloalkyl" is used, it means a non-aromatic heterocyclic ring containing the specified number of ring atoms being, saturated or having one or more degrees of unsaturation and containing one or more heteroatom substitutions selected from O, S and/or N. Such a ring may be optionally fused to one or
10 more other "heterocyclic" ring(s) or cycloalkyl ring(s). Examples of "heterocyclic" moieties include, but are not limited to, aziridine, thiirane, oxirane, azetidine, oxetane, thietane, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,3-dioxane, piperidine, piperazine, 2,4-piperazinedione, pyrrolidine, pyrroline, imidazolidine, pyrazolidine, pyrazoline, morpholine, thiomorpholine, tetrahydrothiopyrane,
15 tetrahydrothiophene, and the like.

"Aryl" refers to monocyclic and polycarbocyclic unfused or fused groups having 6 to 14 carbon atoms and having at least one aromatic ring that complies with Hückel's Rule. Such a ring may be optionally fused to one or more other "heterocyclic" ring(s) or cycloalkyl ring(s). Examples of aryl groups are phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl,
20 phenanthrenyl, 5,6,7,8-tetrahydronaphthalenyl, indenyl, fluorenyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, 1,3-benzodioxolyl, 2,3-dihydro-1-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1-benzothiophenyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl, 2,3-dihydro-1*H*-benzimidazolyl, 2,3-dihydro-1*H*-benzoxazolyl, 2,3-dihydro-1*H*-benzothiazolyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazinyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiazinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-
25 tetrahydroquinoxalinyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-chromenyl, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzothiopyranyl and the like.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic ring or polycarbocyclic fused ring system wherein at least one ring complies with Hückel's Rule, has the specified number of ring atoms, and that ring contains at least one heteroatom selected from N, O, and/or S.
30 Examples of "heteroaryl" groups include furanyls, thiophenyls, pyrrolyls, imidazolyls, pyrazolyls, triazolyls, tetrazolyls, oxazolyls, isoxazolyls, oxadiazolyls, oxo-pyridyls, thiadiazolyls, thiazolyls, isothiazolyls, pyridinyls, pyridazinyls, pyrazinyls, pyrimidinyls, triazinyls, quinolinyls, quinoxalinyls, quinazolinyls, isoquinolinyls, cinnolinyls,

17

naphthyridinyls, benzofuranyls, benzothiophenyls, benzimidazolyls, benzoxazolyls, benzothiazolyls, isoindolyls, indolyls, purinyls, indazolyls, and carbazolyls; and derivatives thereof.

The term "optionally" means that the subsequently described event(s) may or may not occur, and includes both event(s), which occur, and events that do not occur.

The term "solvate" refers to a complex of variable stoichiometry formed by a solute and a solvent. Such solvents for the purpose of the invention may not interfere with the biological activity of the solute. Examples of suitable solvents include, but are not limited to, water, methanol, ethanol and acetic acid. Preferably the solvent used is a pharmaceutically acceptable solvent. Examples of suitable pharmaceutically acceptable solvents include, without limitation, water, ethanol and acetic acid. Most preferably the solvent used is water.

Notwithstanding the free base form of these compounds, some of which are crystalline, is of particular interest, salts are also included within the scope of the invention. Herein, the term "pharmaceutically-acceptable salts" refers to salts that retain the desired biological activity of the subject compound and exhibit minimal undesired toxicological effects. These pharmaceutically-acceptable salts may be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compound, or by separately reacting the purified compound in its free acid or free base form with a suitable base or acid, respectively.

In certain embodiments, compounds according to formula (I) may contain an acidic functional group, one acidic enough to form salts, for example when R⁵ is hydrogen. Representative salts include pharmaceutically-acceptable metal salts such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, aluminum, and zinc salts; carbonates and bicarbonates of a pharmaceutically-acceptable metal cation such as sodium, potassium, lithium, calcium, magnesium, aluminum, and zinc; pharmaceutically-acceptable organic primary, secondary, and tertiary amines including aliphatic amines, aromatic amines, aliphatic diamines, and hydroxy alkylamines such as methylamine, ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, and cyclohexylamine.

In certain embodiments, compounds of formula (I) may contain a basic group and are therefore capable of forming pharmaceutically-acceptable acid addition salts by treatment with a suitable acid. Suitable acids include pharmaceutically-acceptable

inorganic acids and pharmaceutically-acceptable organic acids. These salts may be crystalline or amorphous. Representative pharmaceutically-acceptable acid addition salts include hydrochloride, hydrobromide, nitrate, methylnitrate, sulfate, bisulfate, sulfamate, phosphate, acetate, hydroxyacetate, phenylacetate, propionate, butyrate, isobutyrate, valerate, maleate, hydroxymaleate, acrylate, fumarate, malate, tartrate, citrate, salicylate, *p*-aminosalicylate, glycollate, lactate, heptanoate, phthalate, oxalate, succinate, benzoate, *o*-acetoxybenzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, mandelate, tannate, formate, stearate, ascorbate, palmitate, oleate, pyruvate, pantoate, malonate, laurate, glutarate, glutamate, estolate, methanesulfonate (mesylate), ethanesulfonate (esylate), 2-hydroxyethanesulfonate, benzenesulfonate (besylate), *p*-aminobenzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate (tosylate), and naphthalene-2-sulfonate. Salts of particular interest include the L-tartrate, ethanedisulfonate (edisylate), sulfate, phosphate, *p*-toluenesulfonate (tosylate), along with other salts of interest which include the hydrochloride salt, methanesulfonate, citrate, fumarate, benzenesulfonate, maleate, hydrobromate, L-lactate, malonate, and S-camphor-10-sulfonate. Some of these salts form solvates, some are crystalline.

Compounds of Particular Interest

Without intending to exclude any defined substituents and/or their recited radicals from the scope of this invention, the following R groups and the associated radicals are of particular interest:

As regards R¹, it may be an phenyl group optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different selected from halo, C₁-C₆ alkyl, trifluoromethyl or C₁-C₆ alkoxy. More specifically, phenyl is unsubstituted or substituted by 1, 2, 3 or 4 halogen substituents, particularly, from 1 to 3 fluoro groups, and most particularly, 2,3-difluoro, 2,4-difluoro or 4-fluoro.

A further embodiment of formula (I) is where Y is -CH₂CH₂-.

The invention also provides a compound of formula (I) in which R² is hydrogen, by default, or is halo, C₁-C₆ alkyl, mono to perhalo- C₁-C₄ alkyl, mono to perhalo-C C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₆ alkoxy; particularly mono to perfluoro- C₁-C₄ alkyl, mono to perfluoro-C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₆ alkoxy. Of particular interest are the compounds where R² is other than hydrogen, n in (R²)_n is 1, 2, or 3, and the substitution pattern is meta and/or para,

19

particularly para, i.e. a 4-position substituent. Exemplified compounds include those where R² is 4-trifluoromethyl or 4-trifluoromethoxy.

R³ and R⁴ may be the same or different and are methyl, ethyl, *n*-propyl, or *n*-butyl. Of particular interest are those compounds of formula (I) where R³ and R⁴ are the same and are methyl, or ethyl; methyl is of particular interest.

R⁵ may be hydrogen, C₍₁₋₆₎ alkyl which is a straight chain, or branched. Of particular interest is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl or *n*-hexyl.

The compounds of formula (I) may be prepared in crystalline or non-crystalline form, and, if crystalline, may be solvated, e.g. as the hydrate. This invention includes within its scope stoichiometric solvates (e.g. hydrates).

Certain of the compounds described herein may contain one or more chiral atoms, or may otherwise be capable of existing as two enantiomers. The compounds claimed below include mixtures of enantiomers as well as purified enantiomers or enantiomerically enriched mixtures. Also included within the scope of the invention are the individual isomers of the compounds represented by formula (I), or claimed below, as well as any wholly or partially equilibrated mixtures thereof. The present invention also covers the individual isomers of the claimed compounds as mixtures with isomers thereof in which one or more chiral centers are inverted. Also, it is understood that any tautomers and mixtures of tautomers of the claimed compounds are included within the scope of the compounds of formula (I). The different isomeric forms may be separated or resolved one from the other by conventional methods, or any given isomer may be obtained by conventional synthetic methods or by stereospecific or asymmetric syntheses.

While it is possible that, for use in therapy, a compound of formula (I), as well as salts, solvates and the like may be administered as a neat preparation, i.e. no additional carrier, the more usual practice is to present the active ingredient confectioned with a carrier or diluent. Accordingly, the invention further provides pharmaceutical compositions, which includes a compound of formula (I) and salts, solvates and the like, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. The compounds of formula (I) and salts, solvates, etc, are as described above. The carrier(s), diluent(s) or excipient(s) must be acceptable in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof. In accordance with another aspect of the invention there is also provided a process for the preparation of a pharmaceutical

20

formulation including admixing a compound of the formula (I), or salts, solvates etc, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

Where it is possible for compounds of formula (I) to exist in one or more tautomeric forms, all such tautomers and mixtures thereof are included in the scope of the invention.

Pharmaceutical compositions may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Such a unit may contain, for example, 0.5 mg to 1 g, preferably 1 mg to 700 mg, more preferably 5 mg to 100 mg of a compound of the formula (I), depending on the condition being treated, the route of administration and the age, weight and condition of the patient, or pharmaceutical compositions may be presented in unit dose forms containing a predetermined amount of active ingredient per unit dose. Preferred unit dosage compositions are those containing a daily dose or sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of an active ingredient. Furthermore, such pharmaceutical compositions may be prepared by any of the methods well known in the pharmacy art.

Pharmaceutical compositions may be adapted for administration by any appropriate route, for example by the oral (including buccal or sublingual), rectal, nasal, topical (including buccal, sublingual or transdermal), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous or intradermal) route. Such compositions may be prepared by any method known in the art of pharmacy, for example by bringing into association a compound of formula (I) with the carrier(s) or excipient(s).

Pharmaceutical compositions adapted for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets; powders or granules; solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids; edible foams or whips; or oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

Capsules are made by preparing a powder mixture, as described above, and filling formed gelatin sheaths. Glidants and lubricants such as colloidal silica, talc, magnesium stearate, calcium stearate or solid polyethylene glycol can be added to the powder mixture before the filling operation. A disintegrating or solubilizing agent such as agar-agar, calcium carbonate or sodium carbonate can also be added to improve the availability of the medicament when the capsule is ingested.

Moreover, when desired or necessary, suitable binders, lubricants, disintegrating agents and coloring agents can also be incorporated into the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like. Lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride and the like. Disintegrators include, without limitation, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like. Tablets are formulated, for example, by preparing a powder mixture, granulating or slugging, adding a lubricant and disintegrant and pressing into tablets. A powder mixture is prepared by mixing the compound, suitably comminuted, with a diluent or base as described above, and optionally, with a binder such as carboxymethylcellulose, an aliginat, gelatin, or polyvinyl pyrrolidone, a solution retardant such as paraffin, a resorption accelerator such as a quaternary salt and/or an absorption agent such as bentonite, kaolin or dicalcium phosphate. The powder mixture can be granulated by tablet forming dies by means of the addition of stearic acid, a stearate salt, talc or mineral oil. The lubricated mixture is then compressed into tablets. The compounds of the present invention can also be combined with a free flowing inert carrier and compressed into tablets directly without going through the granulating or slugging steps. A clear or opaque protective coating consisting of a sealing coat of shellac, a coating of sugar or polymeric material and a polish coating of wax can be provided. Dyestuffs can be added to these coatings to distinguish different unit dosages.

Oral fluids such as solution, syrups and elixirs can be prepared in dosage unit form so that a given quantity contains a predetermined amount of a compound of formula (I). Syrups can be prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions can be formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Solubilizers and emulsifiers such as ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers, preservatives, flavor additive such as peppermint oil or natural sweeteners or saccharin or other artificial sweeteners, and the like can also be added.

Where appropriate, dosage unit pharmaceutical compositions for oral administration can be microencapsulated. The formulation can also be prepared to prolong or sustain the release as for example by coating or embedding particulate material in

polymers, wax or the like. Pharmaceutical compositions adapted for rectal administration may be presented as suppositories or as enemas.

Pharmaceutical compositions adapted for vaginal administration may be presented as pessaries, tampons, creams, gels, pastes, foams or spray formulations.

5 Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the composition isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The pharmaceutical compositions may be
10 presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets.

15 It should be understood that in addition to the ingredients particularly mentioned above, the pharmaceutical compositions may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

 A therapeutically effective amount of a compound of the present invention will
20 depend upon a number of factors including, for example, the age and weight of the intended recipient, the precise condition requiring treatment and its severity, the nature of the formulation, and the route of administration, and will ultimately be at the discretion of the attendant prescribing the medication. However, an effective amount of a compound of formula (I) for the treatment of anemia will generally be in the range of 0.1 to 100 mg/kg
25 body weight of recipient per day and more usually in the range of 1 to 10 mg/kg body weight per day. Thus, for a 70kg adult mammal, the actual amount per day would usually be from 70 to 700 mg and this amount may be given in a single dose per day or in a number (such as two, three, four, five or six) of sub-doses per day such that the total daily dose is the same or intermittently, such as once every other day. An effective amount of a
30 salt or solvate, etc., may be determined as a proportion of the effective amount of the compound of formula (I) *per se*. It is envisaged that similar dosages would be appropriate for treatment of the other conditions referred to above.

General purification and analytical methods

Preparative HPLC was conducted on a Gilson instrument with a Xterra Prep MS C₁₈ 5.0 μ m column (50 mm x 50 mm, i.d.) by the following methods:

- 5 A) eluting with NH₄OH (pH=10)/CH₃CN 45% to 90%, over a 15 minutes gradient with a flow rate of 84 ml/min.
- B) eluting with NH₄OH (pH=10)/CH₃CN 40% to 90%, over a 15 minutes gradient with a flow rate of 84 ml/min.

Analytical LCMS was conducted on an Agilent 1100 Series LC/MSD SL or VL using electrospray positive [ES+ve to give MH⁺] equipped with a Sunfire C₁₈ 5.0 μ m column (3.0 mm x 50 mm, i.d.), eluting with 0.05% TFA in water (solvent A) and 0.05% TFA in acetonitrile (solvent B), using the following elution gradient 10% – 99% (solvent B) over 3.0 minutes and holding at 99% for 1.0 minutes at a flow rate of 1.0 ml/minutes.

¹H-NMR spectra were recorded using a Bruker Avance 400MHz spectrometer. Assignment of spectra for Examples 1-7 was typically complicated by the presence of a mixture of rotamers about the amide bond, leading to peak doubling and non-integer peak integrals. For the most ambiguous cases only partial spectra are listed.

Abbreviations

The following abbreviations are used herein:

20	CDCl ₃	deuterated chloroform
	CD ₃ OD	deuterated methanol
	DCE	1,2-dichloroethane
	DCM	dichloromethane
	DIPEA	diisopropylethylamine
25	DMF	N,N-dimethylformamide
	DMSO	dimethylsulfoxide
	d ₆ -DMSO	deuterated dimethylsulfoxide
	ES+ MS	Positive Electrospray mass spectrometry
	h	hours
30	ES- MS	Negative Electrospray mass spectrometry
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate
	HPLC	high pressure liquid chromatography

LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
min	minutes
NMR	Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy
Rt	retention time
5 RT	room temperature
TFA	trifluoroacetic acid

Nomenclature

- Intermediates and Examples were named using ACD/Name version 6.02
10 (Advanced Chemistry Development, Inc., [ACD/Labs] Toronto, Canada;
[http://www.acdlabs.com/products/name_lab/name/.](http://www.acdlabs.com/products/name_lab/name/))

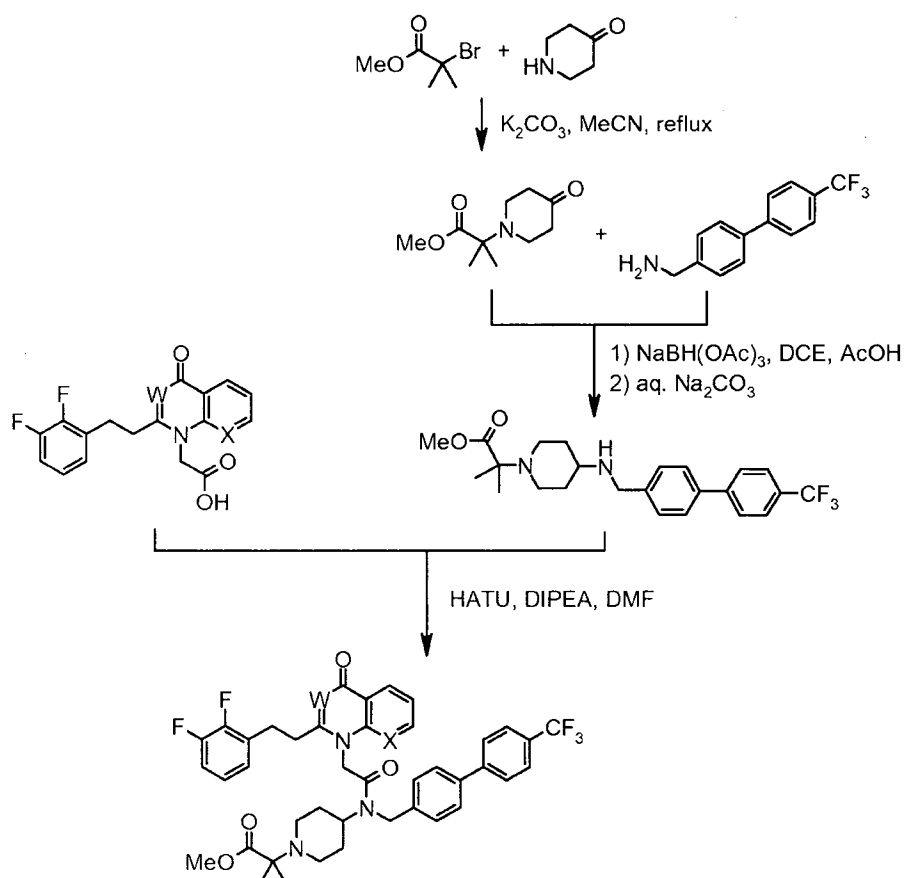
Examples

- The following synthetic processes and examples are provided to more specifically
15 illustrate the invention. These examples are not intended to limit the scope of the
invention, but rather to provide guidance to the skilled artisan to prepare and use the
compounds, compositions, and methods of the invention. While particular embodiments
of the invention are described, the skilled artisan will appreciate that various changes and
modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention.

20

Synthetic Route

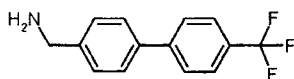
The following flow chart illustrates a process for making the compounds of this
invention.



In addition, the reader is referred to published PCT application WO 03/016287 for chemistries that may be useful in preparing some of the intermediates set out in this flow chart. Those chemistries, to the extent they are useful in this case, are incorporated herein by reference as though it was fully set out herein. In addition, reference is made to the syntheses set out in published PCT applications WO 01/60805, WO 02/30911, WO 02/30904, WO 03/042218, WO 03/042206, WO 03/041712, WO 03/086400, and WO 03/87088, noted above. To the extent the reader wishes to prepare the instant compounds by using intermediates, reagents, solvents, times, temperatures, etc., other than those in the route on the foregoing page, these published PCT applications may provide useful guidance. To the extent the chemistries in these PCT applications are pertinent to making the instant compounds, those materials are incorporated herein by reference.

Specific Examples

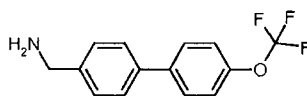
- Intermediate A1
 {[4'-(Trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amine



The preparation of this compound was described in WO 02/30911 as Intermediate D7.

5 Intermediate A2

({4'-[(Trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl}methyl)amine hydrochloride

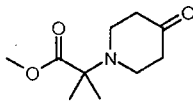


10 A solution of 4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenylcarbonitrile (prepared from 4-[(trifluoromethyl)oxy]phenyl}boronic acid by a method analogous to that described for the 4'-trifluoromethyl analogue, Intermediate D6 of WO 02/30911) (66.6g) in ethanol (2000ml) and concentrated hydrochloric acid (100ml) was hydrogenated over Pearlman's catalyst (10g) at 25psi until reduction was complete. The catalyst was removed by filtration through celite, then the solvent was removed in vacuo to obtain the desired product.

15 LCMS Rt = 2.212 minutes; m/z [M+H]⁺ = 251.0

Intermediate A3

Methyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate

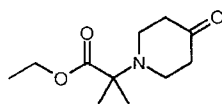


20 A mixture of methyl 2-bromo-2-methylpropanoate (80.87ml, 5 equiv), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (19.6g, 1 equiv), acetonitrile (200ml) and potassium carbonate (69.1g, 4 equiv) was heated at reflux under nitrogen with mechanical stirring for 17.5h then cooled in an ice bath before adding diethyl ether (100ml). Filtration through celite followed by flash chromatography (silica, 10-50% ethyl acetate in hexane) and evaporation of the product fractions gave the desired product as a yellow oil (14.28g).

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (6H,s), 2.47 (4H,m), 2.88 (4H,m), 3.73 (3H,s).

Intermediate A4

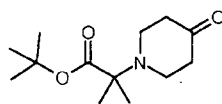
Ethyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate



- A mixture of ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (48.3ml, 5 equiv), 4-piperidone hydrochloride monohydrate (100g, 1 equiv), acetonitrile (1216ml) and potassium carbonate (353g, 4 equiv) was heated at reflux under nitrogen with mechanical stirring for 20h then cooled in an ice bath before adding diethyl ether (approx. 1400ml). The mixture was filtered through celite, evaporated in vacuo, then excess bromoester distilled off (50°C still head temperature/10 Torr). Flash chromatography (silica, 5-30% ethyl acetate in hexane) and evaporation of the product fractions gave the crude product as a yellow oil. To remove some remaining bromoester contaminant this was partitioned between ethyl acetate and 2M aqueous hydrochloric acid. The organic layer was discarded and the aqueous layer was basified with sodium carbonate, saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate. Drying and evaporation of the organic extracts gave the desired product as a yellow oil (54.7g).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H,t), 1.40 (6H,s), 2.47 (4H,m), 2.90 (4H,m), 4.20 (2H,q).

Intermediate A5

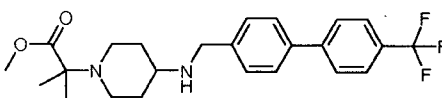
1,1-Dimethylethyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate



- A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (8.0g, 1.1 equiv), 4-piperidone hydrochloride (5.0g, 1 equiv), acetone (50ml) and potassium carbonate (13.0g, 3 equiv) was heated at reflux with stirring for 24h, then filtered and the filtrate evaporated. The crude residue was used in the next step without purification.
- ES+MS m/z [M+H-tBu]⁺ =186.1

Intermediate B1

Methyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate



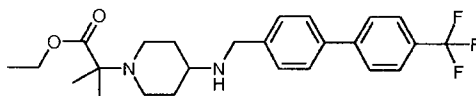
A mixture of methyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate (Int. A3) (14.28g, 1 equiv), {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amine (Int. A1) (19.6g, 0.85 equiv), DCE (300ml), acetic acid (3.8ml, 0.90 equiv) and sodium triacetoxyborohydride (20.7g, 1.25 equiv) was stirred at room temperature under nitrogen for 17.5h. Aqueous sodium carbonate (2M solution, excess) was added and stirred for 4h, then the mixture was extracted with a mixture of diethyl ether and THF. The organic extracts were backwashed with water and brine, dried over sodium sulfate and filterered through a pad of silica gel which was rinsed with 2.5% methanol in DCM. After evaporation in vacuo, the crude product was crystallised from ether/hexane, finally at ice bath temperature, which after drying yielded a white solid (20.9g).

LCMS Rt = 2.070 minutes; m/z [M+H]⁺ = 435.2

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1.15-1.32 (8H, m), 1.75-1.87(2H,m), 1.97-2.12 (2H,m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.77-2.90(2H,m), 3.60 (3H,s), 3.76 (2H,s), 7.46 (2H, d, J=8.03Hz), 7.67 (2H, d, J=8.28Hz), 7.80 (2H, d, J=8.53Hz), 7.88 (2H, d, 8.03Hz)

Intermediate B2

Ethyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate



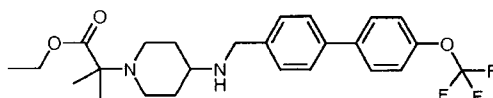
A mixture of ethyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate (Int. A4) (25.6g, 1.2 equiv), {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amine (Int. A1) (31.1g, 1.0 equiv), DCE (400ml) and acetic acid (6.3ml, 1.1 equiv) was stirred at room temperature under nitrogen. Sodium triacetoxyborohydride (33.5g, 1.5 equiv) was added and stirring continued for 19 hours. Aqueous sodium carbonate (2M solution, excess) was added and stirred for 1.5h, then the mixture was extracted with a mixture of diethyl ether and THF. The organic extracts were backwashed with water and brine, filterered through a pad of silica gel, dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The desired product was obtained as a white solid (44.2g) which was used without further purification.

LCMS Rt = 2.194 minutes; m/z [M+H]⁺ = 449.3

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 1.06-1.32 (11H,m), 1.74-1.89 (2H,m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.25-2.39 (1H. m), 2.69-2.89 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.01-4.12 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=7.55 Hz), 7.67 (2H, d, J=7.81 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.06 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.06Hz)

5 Intermediate B3

Ethyl 2-methyl-2-{4-[(4'-(trifluoromethyl)oxy)-4-biphenyl]methyl}amino]-1-piperidinyl}propanoate



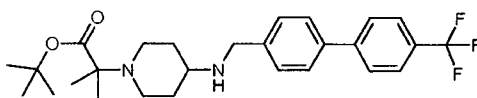
10 A mixture of ethyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate (Int. A4) (1.09g, 1.2 equiv), ({4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl}methyl)amine hydrochloride (Int. A2) (1.28g, 1.0 equiv), DCE (21ml) and acetic acid (0.27ml, 1.1 equiv) was stirred at room temperature under nitrogen. Sodium triacetoxyborohydride (1.42g, 1.5 equiv) was added and stirring continued for 3 hours. Aqueous sodium carbonate (2M solution, excess) was added and stirred for 45min, then the mixture was partitioned with a mixture of diethyl ether/THF and water. The organic extracts were backwashed with water and brine, and dried over sodium sulfate and evaporated in vacuo. The desired product was obtained as a light yellow solid (2.14g) which was used without further purification.

LCMS Rt = 2.244 minutes; m/z [M+H]⁺ = 465.3

20

Intermediate B4

1,1-Dimethylethyl 2-methyl-2-[4-({4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl}methyl)amino]-1-piperidinyl]propanoate



25 A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-methyl-2-(4-oxo-1-piperidinyl)propanoate (Int. A6) (370mg, 1.2 equiv), {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amine (Int. A1) (397mg, 1 equiv), sodium triacetoxyborohydride (400mg, 1.5 equiv), DCM (10ml) and acetic acid (0.076ml, 1 equiv) was combined and stirred at room temperature until LCMS confirmed disappearance of the amine starting material (approx. 18 hours). Aqueous sodium carbonate was added and then extracted with DCM. The organics were dried over

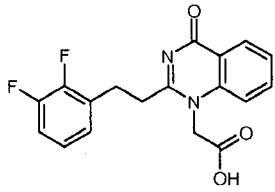
30

sodium sulfate and concentrated to give a solid (420mg) that was used without further purification.

LCMS Rt = 2.24 minutes; m/z [M+H]⁺ = 477.3

5 Intermediate C1

[2-[2-(2,3-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetic acid

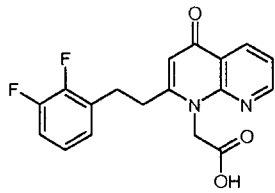


The preparation of this compound was described in WO 02/30911 as Intermediate C43.

10

Intermediate C2

[2-[2-(2,3-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4H)-yl]acetic acid

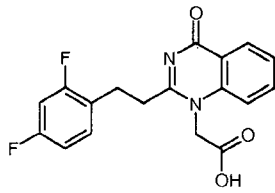


The preparation of this compound was described in WO 02/30904 as Intermediate E21.

15

Intermediate C3

[2-[2-(2,4-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetic acid

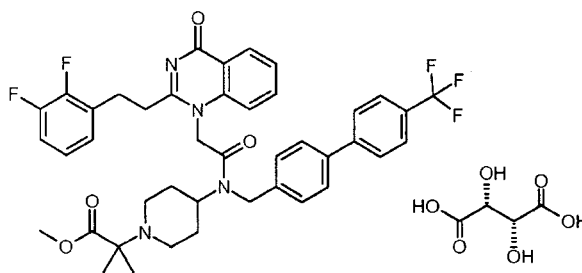


20

The preparation of this compound was described in WO 02/30911 as Intermediate C45.

Example 1

Methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



5 A mixture of [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C1) (100mg, 1 equiv), methyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]propanoate (Int. B1) (130mg, 1.03 equiv), DIPEA (0.1ml, 3.6 equiv), acetonitrile (2ml) and HATU (130mg, 1.4 equiv) was stirred at room temperature for 1h, then evaporated and redissolved in acetonitrile. Purification by
10 reverse phase HPLC (Preparative Method A) gave methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate (128mg).

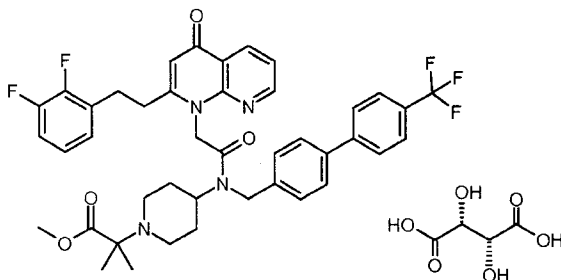
LCMS Rt = 2.686 minutes; m/z [M+H]⁺ = 761.3

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.71-3.73 (3H, m), 4.02/4.51 (1H, 2x br m), 4.74 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.12 (1H, s), 5.56 (1H, s), 7.00-7.19 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.48-7.62 (5H, m), 7.72-7.81 (5H, m), 8.22-8.28 (1H, m).

The free base was converted to the bitartrate salt by adding L-tartaric acid (1.675g, 1.0 equiv) in one portion and stirred for 30 minutes at room temperature. The solution was concentrated in vacuo to an off-white powder that was dried in a vacuum oven at room temperature.

Example 2

Methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]acetyl}-
 {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate
 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



5 A mixture of [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]acetic acid
 (Int. C2) (100mg, 1 equiv), carbonyldiimidazole (50mg, 1.05 equiv) and dimethyl-
 acetamide (4ml) was stirred at 60°C for 30 min then methyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoro-
 10 methyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate (Int. B1) (132mg, 1.05
 equiv) was added and the temperature raised to 80°C for 2h. A further portion of
 carbonyldiimidazole (0.5 equiv) was added and stirring continued at 80°C for 15h. After
 cooling the crude mixture was applied to reverse phase HPLC (Preparative Method A) to
 obtain methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]-
 acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methyl-
 15 propanoate (99mg).

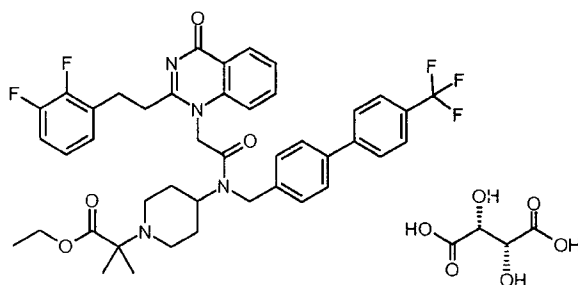
LCMS Rt = 2.845 minutes; m/z [M+H]⁺ = 761.3

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.73-2.05 (4H, m), 2.25 (1H, t),
 2.39-2.46 (1H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.00-3.12 (4H, m), 3.19 (1H, s), 3.68-3.73 (3H, m),
 4.11/4.41 (1H, 2x br m), 4.73 (1H, s), 4.97 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.29-6.34 (1H, m), 7.06-
 20 7.20 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.68-7.84 (6H, m), 8.60-8.68 (1H,
 m), 8.87-8.91 (1H, m).

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described for
 Example 1.

25 Example 3

Ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(
 (trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate 2,3-
 dihydroxybutanedioate (salt)



A mixture of [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C1) (115mg, 1 equiv), ethyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate (Int. B2) (150mg, 1 equiv), HATU (151mg, 1.2 equiv), DMF (2.7ml) and DIPEA (0.17ml, 3 equiv) was shaken at room temperature for 5h. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate/methanol and aqueous sodium bicarbonate, then the organic layer was brine-washed and dried. Flash chromatography (silica, 3-4% methanol in DCM) gave ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-1(4*H*)-yl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate as a white solid (190mg).

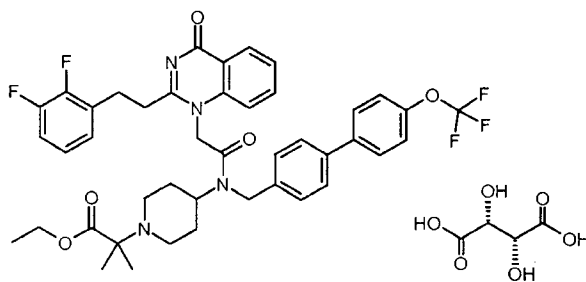
LCMS Rt = 2.55 minutes; m/z $[M+H]^+ = 775.3$

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18-1.40 (9H, m), 1.61-2.09 (4H, m), 2.22-2.45 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 2.90-3.34 (5H, m), 3.71/4.66 (1H, 2x m), 4.12-4.26 (2H, m), 4.70-4.85 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 6.95-7.13 (3H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.52 (3H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.63-7.77 (4H, m), 8.29-8.44 (2H, m).

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described in Example 1.

Example 4

Ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethoxy)-4-biphenyl]methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



34

A mixture of [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C1) (124mg, 1.2 equiv), ethyl 2-methyl-2-{4-[(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl)methyl]amino}-1-piperidinyl}propanoate (Int. B3) (139mg, 1 equiv), DMF (1.2ml) and DIPEA (0.16ml, 3 equiv) was shaken at room temperature for 30 min, then HATU (176mg, 1.5 equiv) was added and shaking continued for 4h. Reverse phase HPLC (Preparative Method B) gave ethyl 2-{4-[(2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl){4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl)methyl}amino}-1-piperidinyl}-2-methylpropanoate as a white solid (174mg).

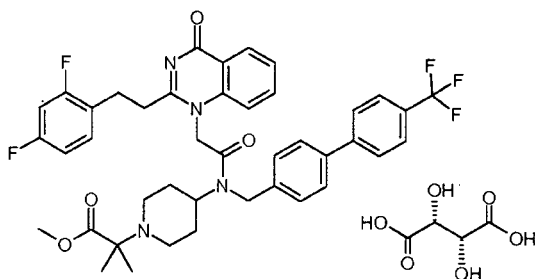
LCMS Rt = 2.77 minutes; m/z [M+H]⁺ = 791.3

¹H NMR (CDCl₃) Characteristic peaks: δ 1.21-1.42 (9H, m), 1.58-2.08 (4H, m), 2.20-2.48 (2H, m), 2.71-5.1 (13H, br m), 6.79-6.87 (1H, d), 6.92-7.11 (3H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.48-7.63 (5H, m), 8.26-8.40 (1H, m)

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described in Example 1.

Example 5

Methyl 2-[4-({2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl}{4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl)methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



A mixture of [2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C3) (100mg, 1 equiv), methyl 2-methyl-2-[4-({4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl)methyl}amino)-1-piperidinyl]propanoate (Int. B1) (130mg, 1.03 equiv), DIPEA (0.1ml, 2 equiv), acetonitrile (2ml) and HATU (130mg, 1.4 equiv) was stirred at room temperature for 1h, then evaporated and redissolved in acetonitrile. Purification by reverse phase HPLC (Preparative Method B) gave methyl 2-[4-({2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl}{4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl)methyl}amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate (126mg).

LCMS Rt = 2.698 minutes; m/z [M+H]⁺ = 761.3

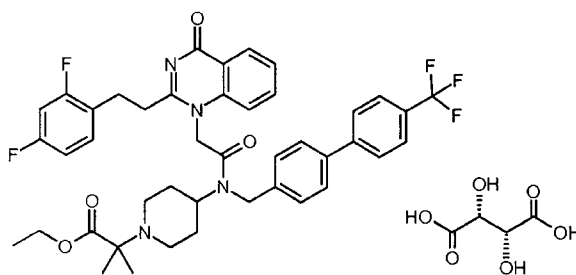
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.81-2.03 (4H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.00-3.14 (4H, m), 3.19-3.24 (1H, m), 3.70-3.73 (3H, m), 4.00/4.51 (1H, 2x br m), 4.74 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.10 (1H, s), 5.54 (1H, s),
5 6.77-6.84 (1H, m), 6.87-6.98 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.48-7.61 (5H, m), 7.73-7.81 (5H, m), 8.23-8.29 (1H, m).

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described in Example 1.

10

Example 6

Ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]-2-methylpropanoate 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



15 A mixture of [2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C3) (120mg, 1 equiv), ethyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl}-amino)-1-piperidiny]propanoate (Int. B2) (204mg, 1.3 equiv), DMF (1.4ml) and DIPEA (0.183ml, 3 equiv) was shaken at room temperature, then HATU (206mg, 1.5 equiv) was added with vigorous agitation and shaking continued for 1.5h. A further portion of
20 Intermediate D5 (12mg, 0.1 equiv) was added then shaking was continued for 2 days. Reverse phase HPLC (Preparative Method B) gave ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]-2-methylpropanoate as a white solid (173mg).

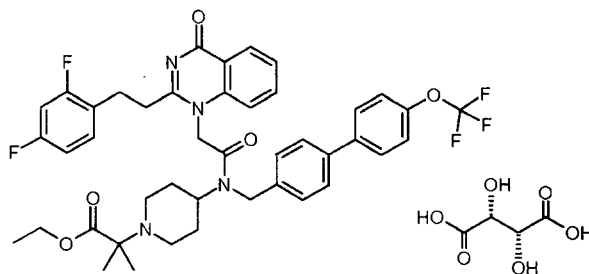
LCMS Rt = 2.751 minutes; m/z [M+H]⁺ = 775.3

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ (mixture of rotomers) Characteristic peaks: 1.22-1.47 (9H, m), 1.63-2.10 (4H, m), 2.16-5.11 (15H, br m), 6.75-6.88 (2H, m), 7.14-7.80 (12H, m), 8.26-8.40 (1H, m).

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described in Example 1.

Example 7

- 5 Ethyl 2-{4-[[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl]}(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl)methylamino]-1-piperidinyl}-2-methylpropanoate 2,3-dihydroxybutanedioate (salt)



- A mixture of [2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C3) (114mg, 1.1 equiv), ethyl 2-methyl-2-{4-[[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl]}(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl)methylamino]-1-piperidinyl}propanoate (Int. B3) (139mg, 1 equiv), DMF (1.2ml) and DIPEA (0.16ml, 3 equiv) was shaken at room temperature, then HATU (176mg, 1.5 equiv) was added with vigorous agitation and shaking continued for 30 min. A further portion of Intermediate D5 (21mg, 0.2 equiv) was added, followed 1h later by further HATU (23mg, 0.2 equiv), then shaking was continued for 18h. Reverse phase HPLC (Preparative Method B) gave ethyl 2-{4-[[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl]}(4'-[(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl)methylamino]-1-piperidinyl}-2-methylpropanoate as a white solid (149mg).

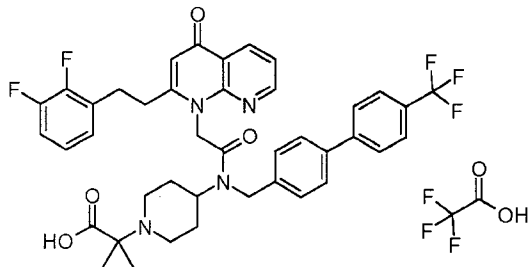
LCMS Rt = 2.793 minutes; m/z $[M+H]^+ = 791.3$

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) Characteristic peaks: δ 1.20-1.45 (9H, m), 1.58-2.12 (4H, m), 2.14-2.48 (2H, m), 2.620-5.11 (11H, m), 6.59-6.72 (1H, m), 6.73-6.90 (2H, m), 7.16-7.64 (11H, m), 8.25-8.40 (1H, m).

This was converted to the bitartrate salt by a method analogous to that described in Example 2.

Example 8

2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]l]-2-methylpropanoic acid
5 trifluoroacetate



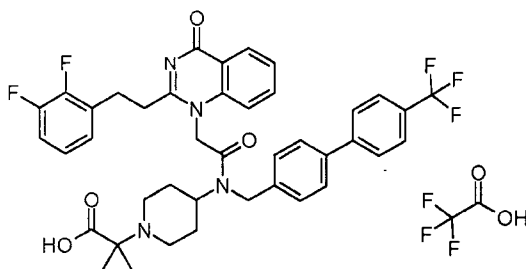
A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]propanoate (Int. B4) (1 equiv), [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]acetic acid (Int. C2) (1.2 equiv),
10 DIPEA (3 equiv) and DMF (1.0ml) is stirred at room temperature for 5min. HATU (1.5 equiv) is added in 1 portion and stirred an additional 5 min. The crude reaction mixture is concentrated, filtered through a plug of silica eluted with acetone and evaporated to obtain crude 1,1-dimethylethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4*H*)-yl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]l)-2-methyl
15 propanoate.

The propanoate, without isolation, is dissolved in a 1:1 mixture of TFA and DCM and stirred at RT for 4h. Evaporation and prepative HPLC (Method A) gives the captioned compound.

20 Other salts can be prepared by conventional means. The free base can also be prepared by conventional means.

Example 9

2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidiny]l]-2-methylpropanoic acid
25 trifluoroacetate



A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-methyl-2-[4-({[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]propanoate (Int. B4) (1 equiv), [2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetic acid (Int. C1) (1.2 equiv), DIPEA (3 equiv) and DMF (1.0ml) is stirred at room temperature for 5min. HATU (1.5 equiv) is added in 1 portion and stirred an additional 5 min. The crude reaction mixture is concentrated, filtered through a plug of silica eluted with acetone and evaporated to obtain crude 1,1-dimethylethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate.

The propanoate, without isolation, is dissolved in a 1:1 mixture of TFA and DCM and stirred at RT for 4h. Evaporation and preparative HPLC (Method A) gives the captioned compound.

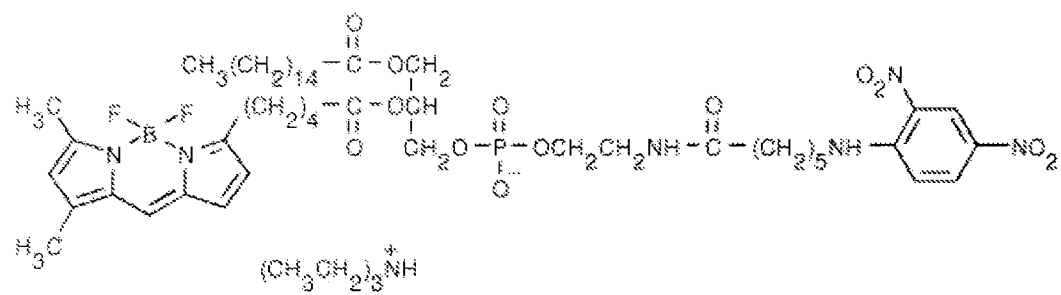
Other salts can be prepared by conventional means. The free base can also be prepared by conventional means.

Biological data

20 1) Screen for Lp-PLA₂ inhibition

Recombinant Lp-PLA₂ was purified to homogeneity from baculovirus infected Sf9 cells, using a zinc chelating column, blue sepharose affinity chromatography and an anion exchange column. Following purification and ultrafiltration, the enzyme was stored at 6mg/ml at 4°C. Assay buffer was composed of Tris-HCl (50 mM), NaCl (150 mM) and 1mM CHAPS, pH 7.4 at room temperature. Activity was measured by an increase in emission at 535 nm on hydrolysis of N-((6-(2,4-dinitrophenyl) amino)hexanoyl)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-pentanoyl)-1-hexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, triethylammonium salt (PED6, Molecular Probes

catalogue reference D-23739) as substrate, using a fluorometric plate reader with 384 well microtitre plates. Reaction was initiated by the addition of enzyme (approx 400 pM final by weight) and substrate (5 μ M final) to inhibitor in a total volume of 10 microlitres.



5

(PED6)

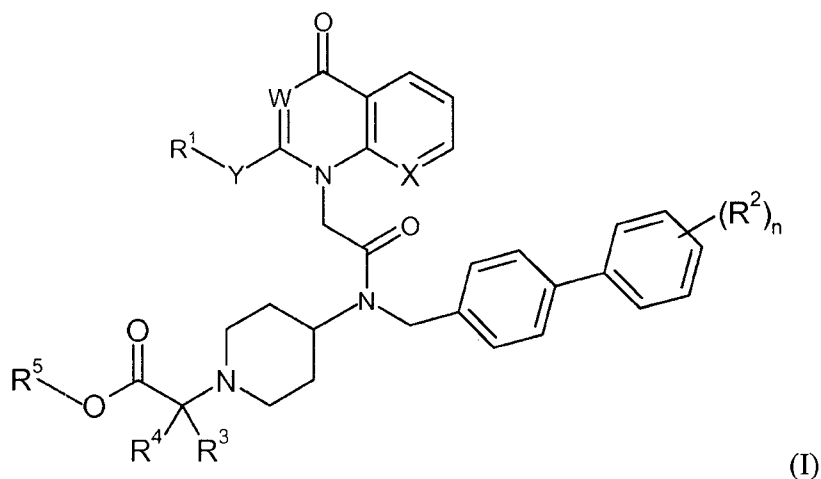
Results

The compounds described in Examples 1-7 were tested as hereinbefore described and were found to have IC₅₀ values in the range 0.1 to 10 nM.

40

What is claimed is:

1. A compound of formula (I)



5

wherein:

- R^1 is an aryl group, unsubstituted or substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different selected from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, aryl C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR^6 , $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , halo C_1 - C_4 alkyl, and halo C_1 - C_4 alkoxy;

10

W is CH and X is N, or W is N and X is CH, or W and X are CH;

Y is C_2 - C_4 alkyl,

15

R^2 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, aryl C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, halo, CN, COR^6 , carboxy, $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , mono to perfluoro- C_1 - C_6 alkyl, or mono to perfluoro- C_1 - C_6 alkoxy;

n is 0-5;

R^3 is C_1 - C_4 alkyl;

20

R^4 is C_1 - C_4 alkyl;

R^5 is hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, C_2 - C_{10} alkenyl, C_2 - C_{10} alkynyl, halo C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl, C_5 - C_8 cycloalkenyl C_1 - C_4 alkyl, 3-8-membered heterocycloalkyl, 3-8-membered heterocycloalkyl C_1 - C_4 alkyl, C_6 - C_{14} aryl, C_6 - C_{14} aryl C_1 - C_{10} alkyl, heteroaryl, or

heteroaryl C₁-C₁₀alkyl; wherein each group is optionally one or more times by the same and/or a different group which is C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, aryl C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, halo, CN, NR⁸R⁹, or halo C₁-C₄ alkoxy

R⁶ and R⁷ are independently hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl;

- 5 R⁸ and R⁹ are the same or different and are hydrogen or C₁-C₁₀ alkyl, or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached form a 5- to 7 membered ring optionally containing one or more further heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, and optionally substituted by one or two substituents selected from the group consisting of hydroxy, oxo, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkylcarboxy, aryl, and aryl C₁-C₄ alkyl;
- 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound or its salt according to claim 1 wherein W is CH and X is N.

3. A compound or its salt according to claim 1 wherein W is N and X is CH.

15

4. A compound or its salt according to claim 1 wherein R¹ is phenyl optionally substituted by 1, 2, 3 or 4 substituents which may be the same or different selected from the group consisting of halo, C₁-C₆ alkyl, trifluoromethyl and C₁-C₆ alkoxy.

20 5. A compound or its salt according to claim 1 wherein phenyl is unsubstituted or substituted by 1, 2, 3 or 4 halogens.

6. A compound or its salt according to claim 1 wherein phenyl is substituted by 2,3-difluoro, 2,4-difluoro or 4-fluoro.

25

7. A compound or its salt according to claim 1 wherein Y is ethyl.

8. A compound or its salt according to claim 1 wherein R² is hydrogen, by default, or is halo, C₁-C₆ alkyl, mono to perhalo- C₁-C₄ alkyl, mono to perhalo-C C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₆ alkoxy;

30 particularly mono to perfluoro- C₁-C₄ alkyl, mono to perfluoro- C₁-C₄ alkoxy, or C₁-C₆ alkoxy.

9. A compound or its salt according to claim 1 wherein R² is other than hydrogen, n in (R²)_n is 1, 2, or 3, and the substitution pattern is meta and/or para.

42

10. A compound or its salt according to claim 1 wherein R² is 4-trifluoromethyl or 4-trifluoromethoxy.

5 11. A compound or its salt according to claim 1 which is:

methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate;

methyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4H)-yl]-
acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-

10 methylpropanoate

ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate;

ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-

15 methylpropanoate;

methyl 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate;

ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)oxy]-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-

20 methylpropanoate; or

ethyl 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl}-
{[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoate;

2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1,8-naphthyridin-1(4H)-
yl]acetyl} {[4'-(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-

25 methylpropanoic acid trifluoroacetate or the free base thereof,

2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorophenyl)ethyl]-4-oxo-1(4H)-quinazolinyl]acetyl} {[4'-
(trifluoromethyl)-4-biphenyl]methyl} amino)-1-piperidinyl]-2-methylpropanoic acid
trifluoroacetate, or the free base thereof, or

the 2,3-dihydroxybutanedioate salt thereof, or another pharmaceutically acceptable
30 salt of the free base.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or
salt thereof according to claim 1 and a pharmaceutically excipient.

13. A method for preventing or treating atherosclerosis, diabetes, rheumatoid arthritis, stroke, myocardial infarction, reperfusion injury, or acute and chronic inflammation, the method comprising administering an effective amount of a compound of formula (I) according to claim 1 or a salt thereof, to a patient in need thereof.

COMPUESTOS HETEROAROMATICOS BICICLICOS

CAMPO TECNICO

5 La presente invención se refiere a ciertas quinazolininas y naftiridinas novedosas, procedimientos para su preparación, intermediarios útiles en su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen, y su uso en terapia, en particular en el tratamiento de aterosclerosis.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La WO 95/00649 (SmithKline Beecham plc) describe a la Fosfolipasa Asociada a Lipoproteína de la enzima fosfolipasa A₂, A₂ (Lp-PLA₂), la secuencia, el aislamiento y la purificación de la misma, ácidos
15 nucleicos aislados que codifican la enzima, y células hospederas recombinantes transformadas con ADN que codifica a la enzima. Los usos terapéuticos sugeridos para los inhibidores de la enzima incluyen aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, lesión por reperfusión e inflamación aguda y crónica. Una
20 publicación subsiguiente del mismo grupo describe además a ésta enzima (Tew D et al, Arterioscler Thromb Vas Biol 1996:16;591-9) en donde se refiere como LDL-PLA₂. Una solicitud de patente posterior (WO 95/09921, Icos Corporation) y su publicación relacionada en Nature (Tjoelker et al, vol 374, 6

40

April 1995, 549) describe a la enzima PAF-AH que tiene esencialmente la misma secuencia que (Lp-PLA₂) y sugiere que puede tener potencial como una proteína terapéutica para regular eventos inflamatorios patológicos.

Se ha demostrado que la Lp-PLA₂ es responsable de la
5 conversión de fosfatidilcolina a lisofosfatidilcolina, durante la conversión de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a su forma oxidada. La enzima es conocida por hidrolizar sn-2 éster de la fosfatidilcolina oxidada para dar lisofosfatidilcolina y un ácido graso modificado oxidativamente. Ambos
10 productos de la acción de Lp-PLA₂ son biológicamente activos con la lisofosfatidilcolina, en particular tienen numerosas actividades pro-aterogénicas adscritas a la misma incluyendo quimiotaxis de monocitos de disfunción endotelial, ambas de las cuales facilitan la acumulación de macrófagos derivados de monocitos al interior de la pared arterial. Por lo tanto se esperaría que la inhibición de la enzima Lp-PLA₂ detuviera la construcción
15 de estas lesiones enriquecidas con macrófagos (mediante la inhibición de la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados) para que fuera útil en el tratamiento de la aterosclerosis.

Un estudio publicado recientemente (WOSCOPS - Packard et al, N. Engl. J. Med. 343 (2000) 1148-1155) ha demostrado que el nivel de la
20 enzima Lp-PLA₂ es un factor de riesgo independiente en la enfermedad de la arteria coronaria.

El contenido incrementado de lisofosfatidilcolina del LDL modificado oxidativamente también se considera responsable para la

disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis. Por lo tanto los inhibidores de Lp-PLA₂ podrían probar ser benéficos en el tratamiento de este fenómeno. Un inhibidor de Lp-PLA₂ podría también encontrar utilidad en otros estados de enfermedad que exhiben disfunción endotelial incluyendo

5 diabetes, hipertensión, angina de pecho y después de isquemia y reperfusión.

Más aún, los inhibidores de Lp-PLA₂ podrían también tener una aplicación general en cualquier trastorno que involucre la oxidación de lípidos conjuntamente con la actividad de Lp-PLA₂ para producir los dos productos dañinos, la lisofosfatidilcolina y los ácidos grasos modificados oxidativamente.

10 Dichas condiciones incluyen las condiciones antes mencionadas de aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, isquemia, lesión por reperfusión e inflamación aguda y crónica.

Adicionalmente, los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden tener

15 también una aplicación general en cualquier trastorno que involucre monocitos activados, macrófagos o linfocitos, ya que todos estos tipos de células expresan a la Lp-PLA₂. Ejemplos de dichos trastornos incluyen psoriasis.

Más aún, los inhibidores de Lp-PLA₂ pueden tener también una aplicación general en cualquier trastorno que involucre la oxidación de lípidos conjuntamente con la actividad de Lp-PLA₂ para producir a los dos productos dañinos, la lisofosfatidilcolina y los ácidos grasos modificados oxidativamente.

20 Dichas condiciones incluyen las condiciones antes mencionadas de aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular,

Las solicitudes de patente WO 01/60805, WO 02/30911, WO 02/30904, WO 03/016287, WO 03/042218, WO 03/042206, WO 03/041712, WO 03/086400, y WO 03/87088 describen a los inhibidores de la enzima Lp-PLA₂.



20

R¹ es un grupo arilo, sustituido o no sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, arilalcoxi

de C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, halógeno alquilo de C₁-C₄, y halógeno alcoxi de C₁-C₄;

W es CH y X es N, o W es N y X es CH, o W y X son ambos CH;

5 Y es alquilo de C₂-C₄,

R² es alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, arilalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, CN, COR⁶, carboxi, COOR⁶, NR⁶COR⁷, CONR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, NR⁶SO₂R⁷, NR⁸R⁹, mono a perfluoro-alquilo de C₁-C₆, o mono a perfluoro-alcoxi de C₁-C₆; n es 0-5;

10 R³ es alquilo de C₁-C₄;

R⁴ es alquilo de C₁-C₄;

R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, halógeno alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈ alquilo de C₁-C₄, cicloalquenilo de C₅-C₈, cicloalquenilo de C₅-C₈ alquilo de C₁-C₄, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₄, arilo de C₆-C₁₄ alquilo de C₁-C₁₀, heteroarilo, o heteroarilalquilo de C₁-C₁₀; en donde cada grupo es opcionalmente uno o más veces el mismo y/o un grupo diferente que es alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, arilalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, CN, NR⁸R⁹, o halógeno alcoxi de C₁-C₄

15

20

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₁₀;

R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo de C₁-C₁₀, o R⁹ y R¹⁰ conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un

anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, alquilo de C₁-C₄, alquilcarboxi de C₁-C₄, arilo, y arilalquilo de C₁-C₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un aspecto adicional, esta invención abarca un método para prevenir o tratar una enfermedad en la cual la inhibición de una enzima caracterizada por ser una enzima Lp-PLA₂ evitará, moderará o curará la enfermedad, por ejemplo aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, lesión por reperfusión o

15 inflamación aguda y crónica.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o su sal para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades tales como aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, lesión por reperfusión o

20 inflamación aguda y crónica.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Para evitar dudas, a menos de que se indique lo contrario, el término "sustituido" significa sustituido por uno o más grupos definidos. En el caso en donde los grupos se pueden seleccionar de un número de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que en donde se selecciona más de un sustituyente de un número de sustituyentes posibles, esos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Una "cantidad efectiva" significa esa cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo que podrá elicitarse la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está estudiando, por ejemplo, mediante un investigador o clínico. Más aún, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, resulta en un tratamiento mejorado, curación, prevención, o mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto lateral, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

Como se usa en la presente el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, de manera que por ejemplo, como se usan la presente, los términos "alquilo de C₁-C₄" y "alquilo de C₁-C₁₀" se

refieren a un grupo alquilo que tiene por lo menos 1 y hasta 4 o 10 átomos de carbono respectivamente. Ejemplos de dichos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo, y análogos ramificados de los últimos 5 alcanos normales.

Cuando se usa el término "halógeno alquilo de C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos 1 y hasta 4 átomos de carbono que están sustituidos con por lo menos un halógeno seleccionado de F, Cl, Br, y I en cualquiera o todos de los carbonos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-(trifluorometil)etilo, y nonafluoro-*ter*-butilo.

Cuando se usa el término "halógeno alcoxi de C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene por lo menos 1 y hasta 4 átomos de carbono que están sustituidos con por lo menos un halógeno seleccionado de F, Cl, Br, y I en cualquiera o todos de los carbonos. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2- tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-(trifluorometil)etilo, y nonafluoro-*ter*-butilo.

Cuando se usa el término "alqueniilo" (o "alquenileno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y por lo menos 1 y hasta 5 dobles enlaces

R

carbono-carbono. Ejemplos incluyen etenilo (o etenileno) y propenilo (o propenileno).

Cuando se usa el término "alquinilo" (o "alquinileno") se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono y por lo menos 1 y hasta 5 triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos incluyen etinilo (o etinileno) y propinilo (o propinileno).

Cuando se usa "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado, no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "cicloalquilo de C₃-C₈" se refiere a un anillo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los grupos "cicloalquilo de C₃-C₈" de ejemplo útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "cicloalquenilo de C₃-C₈" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico no aromático que tiene el número especificado de átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. "Cicloalquenilo" incluye a manera de ejemplo ciclopentenilo y ciclohexenilo.

En donde se usa la frase "heterocicloalquilo de 3-8 miembros", significa un anillo heterocíclico no aromático que contiene el número especificado de átomos de anillo siendo, saturado o teniendo uno o más grados de insaturación y que contiene uno o más sustituciones de heteroátomos seleccionadas de O, S y/o N. Dicho anillo puede opcionalmente

3

fusionarse con uno o más anillo(s) "heterocíclico(s)" o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de porciones "heterocíclicas" incluyen, pero no se limitan a, aziridina, tiirano, oxirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, 2,4-piperazindiona, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, 5 pirazolina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, y similares.

"Arilo" se refiere a grupos fusionados o no fusionados monocíclicos y policarbocíclicos que tienen 6 a 14 átomos de carbono y que 10 tienen por lo menos un anillo aromático que cumple con la regla de Hückel. Dicho anillo puede fusionarse opcionalmente a uno o más de otros anillo(s) "heterocíclico(s)" o anillo(s) cicloalquilo. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, bifenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, indenilo, fluorenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1- 15 benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indolilo, 2,3-dihidro-1*H*-bencimidazolilo, 2,3-dihidro-1*H*-benzoxazolilo, 2,3-dihidro-1*H*-benzotiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazinilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-chromenilo, 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzotiopiranilo y similares.

20 "Heteroarilo" significa sistema de anillo monocíclico aromático o policarbocíclico fusionado en donde por lo menos un anillo cumple con las reglas de Hückel, que tiene el número especificado de átomos de anillo, y ese anillo contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y/o S.

Ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen furanilos, tiofenilos, pirrolilos, imidazolilos, pirazolilos, triazolilos, tetrazolilos, oxazolilos, isoxazolilos, oxadiazolilos, oxo-piridilos, tiadiazolilos, tiazolilos, isotiazolilos, piridinilos, piridazinilo, pirazinilos, pirimidinilos, triazinilos, quinolinilos, quinoxalinilos, quinazolinilos, isoquinolinilos, cinnolinilos, naftiridinilos, benzofuranilos, benzotiofenilos, benzimidazolilos, benzoxazolilos, benzotiazolilos, isoindolilos, indolilos, purinilos, indazolilos, y carbazolilos; y derivados de los mismos.

El término "opcionalmente" significa que el(los) evento(s) descrito(s) subsiguientemente puede(n) o no puede(n) ocurrir, e incluye(n) ambos eventos, los que ocurren, y los eventos que no ocurren.

El término "solvato" se refiere a un complejo de variable estequimétrica formado por un soluto y un solvente. Dicho solvente para el propósito de la invención puede no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente el solvente usado es un solvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de solventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente el solvente usado es agua.

Sin oponerse a la forma de base libre de estos compuestos, algunos de los cuales son cristalinos, y de particular interés, las sales también están incluidas dentro del alcance de la invención. En la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y exhiben mínimos efectos

toxicológicos indeseables. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o por la reacción separada del compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

- 5 En ciertas modalidades, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden contener un grupo funcional ácido, uno suficientemente ácido para formar sales, por ejemplo cuando R^5 es hidrógeno. Las sales representativas incluyen sales metálicas farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc;
- 10 carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, y cinc; aminas primarias, secundarias, y terciarias orgánicas farmacéuticamente aceptables que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas, e hidroxialquilaminas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina,
- 15 etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, y ciclohexilamina.

- En ciertas modalidades, los compuestos de fórmula (I) pueden contener un grupo básico y por lo tanto son capaces de formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con un ácido adecuado. Ácidos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y ácidos
- 20 orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables representativas incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato,

butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tanato, formato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato, pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato (esilato), 2-hidroxietanosulfonato, bencensulfonato (besilato), *p*-aminobencensulfonato, *p*-toluensulfonato (tosilato), y nafalen-2-sulfonato. Sales de particular interés incluyen L-tartrato, etanodisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluensulfonato (tosilato), junto con otras sales de interés que incluyen la sal de clorhidrato, metanosulfonato, citrato, fumarato, bencensulfonato, maleato, bromhidrato, L-lactato, malonato, y S-alcanfor-10-sulfonato. Algunas de estas sales forman solvatos, algunas son cristalinas.

15

Compuestos de particular interés

Sin pretender excluir ninguno de los sustituyente definidos y/o sus radicales recitados del alcance de esta invención, los siguientes grupos R y los radicales asociados son de particular interés:

20

Con relación a R¹, puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁-C₆, trifluorometilo o alcoxi de C₁-C₆. Más específicamente, el fenilo está sustituido o no sustituido por 1, 2, 3 o 4

sustituyentes halógeno, particularmente, de 1 a 3 grupos flúor, y más particularmente, 2,3-difluoro, 2,4-difluoro o 4-fluoro.

Una modalidad adicional de la fórmula (I) es donde Y es -CH₂CH₂-.

5 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, por sobreentendido, o es halógeno, alquilo de C₁-C₆, mono a perhalógeno-alquilo de C₁-C₄, mono a perhalógeno-C-alcoxi de C₁-C₄, alcoxi, o alcoxi de C₁-C₆; particularmente mono a perfluoro-alquilo de C₁-C₄, mono a perfluoro-alcoxi de C₁-C₄, o alcoxi de C₁-C₆. De particular
10 interés son los compuestos en donde R² es diferente de hidrógeno, n en (R²)_n es 1, 2, o 3, y el patrón de sustitución es meta y/o para, particularmente para, es decir un sustituyente en la posición 4. Compuestos de ejemplo incluyen aquellos en donde R² es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y son metilo, etilo, *n*-propilo, o *n*-butilo. De particular interés son aquellos compuestos de fórmula
15 (I) en donde R³ y R⁴ son iguales y son metilo, o etilo; metilo es de particular interés.

R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ que es una cadena lineal o ramificada. De particular interés es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo.
20

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y si están en forma cristalina, pueden ser solvatados,

por ejemplo como el hidrato. La invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo hidratos).

Ciertos de los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más átomos quirales, o en contrario pueden ser capaces de
5 existir como dos enantiómeros. Los compuestos que se reclaman en lo siguiente incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También dentro del alcance de la invención se incluyen los isómeros de los compuestos representados por la fórmula (I), o reclamados en lo siguiente, así como
10 cualesquiera mezclas total o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también cubre a los isómeros individuales de los compuestos reclamados como mezclas con isómeros de los mismos en los cuales están invertidos uno o más centros quirales. También, se entiende que cualesquiera tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos
15 reclamados están incluidos dentro del alcance de los compuestos de la fórmula (I). Las diferentes formas isoméricas se pueden separar o resolver una de la otra mediante métodos convencionales, o se puede obtener cualquier isómero dado mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis asimétrica o estereoespecífica.

20 En tanto que es posible que, para uso en terapia, un compuesto de fórmula (I), así como sus sales, solvatos y similares puedan administrarse como una preparación pura, es decir sin un portador adicional, la práctica más usual es presentar al ingrediente activo confeccionado con un portador o

diluyente. De conformidad, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen un compuesto de fórmula (I) y sales, solvatos y similares, y uno o más portadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos, etc., son cómo se describieron en lo anterior. El(los) portador(es), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos al recipiente de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sales, solvatos, etc., con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En donde es posible para los compuestos de fórmula (I) existir en una o más formas tautoméricas, todos de dichos tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención.

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0.5 mg a 1g, preferiblemente 1 mg a 700 mg, más preferiblemente 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la condición que se está tratando, la ruta de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por

unidad de dosis. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, como se recita en la presente en lo anterior, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Más aún, dichas composiciones farmacéuticas se pueden

5 preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar para la administración por una ruta adecuada, por ejemplo por la ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o

10 transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo a poner en asociación a un compuesto de fórmula (I) con el(los) portador(s) o excipiente(s).

15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

20 Las cápsulas se forman al preparar una mezcla en polvo, tal como se describe en lo anterior, y llenando envoltentes formados de gelatina. Se pueden añadir glidantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio polietilenglicol sólido a la mezcla

en polvo antes de la operación de relleno. También se puede añadir un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

- 5 Más aún, cuando se desea o es necesario, pueden también incorporarse agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes adecuados y agentes colorantes dentro de la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia,
- 10 tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y
- 15 similares. Las tabletas se formulan, por ejemplo, al preparar una mezcla en polvo, granulando o trozando, añadiendo un lubricante y un desintegrante y presionando en forma de tableta. Una mezcla en polvo se prepara al mezclar el compuesto, pulverizado adecuadamente, con un diluyente o base como se describe en lo anterior, y opcionalmente, con un aglutinante tal como
- 20 carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular mediante troqueles

62

formadores de tabletas por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco, o aceite mineral. La mezcla lubricada entonces se comprime en tabletas. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un portador inerte de flujo libre y comprimirse en tabletas

5 directamente sin pasar a través de las etapas de granulación o trozado. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco de un revestimiento de sellado de shellac, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes unidades de dosis.

10 Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en formas de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I). Los jarabes se pueden preparar al disolver el compuesto en una solución acuosa saborizada adecuada, mientras que los elixires se preparan a

15 través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular al dispersar el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsificantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilen sorbitol, conservadores, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o

20 sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando es apropiado, las composiciones farmacéuticas de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. Las formulaciones pueden también prepararse para prolongar o sostener la

liberación como por ejemplo al revestir o incrustar material particulado en polímeros, cera o similares. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como formulaciones en óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o rociadores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos y solutos que forman las composiciones isotónicas con la sangre del paciente atendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollitas y frascos sellados, y se pueden almacenar en condición secada por congelamiento (liofilizada) requiriendo sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para las inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Deberá entenderse que adicionalmente a los ingredientes mencionados particularmente en lo anterior, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica relacionados con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de un número de factores que incluye, por ejemplo, la edad y peso del paciente atendido, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación, y la ruta de administración, y finalmente estará a la discreción del médico que prescribe el medicamento. No obstante, una cantidad efectiva compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de anemia generalmente estará en la escala de 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del recipiente por día y más usualmente en la escala de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Entonces, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad actual por día podría ser usualmente de 70 a 700 mg y ésta cantidad puede darse en una sola dosis por día o en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) subdosis por día de manera que la dosis diaria total es la misma o intermitentemente, tal como una vez cada dos días. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) *per se*. Se contempla que dosificaciones similares pueden ser apropiadas para el tratamiento de otras condiciones referidas en lo anterior.

Métodos de purificación y analíticos generales

La HPLC preparativa se condujo en un instrumento Gilson con una columna Xterra Prep MS C₁₈ 5.0 µm (50 mm x 50 mm, i.d.) por los siguientes métodos:

66

A) eluir con NH_4OH ($\text{pH}=10$)/ CH_3CN 45% a 90%, durante un gradiente de 15 minutos con una velocidad de flujo de 84 ml/min.

B) eluir con NH_4OH ($\text{pH}=10$)/ CH_3CN 40% a 90%, durante un gradiente de 15 minutos con una velocidad de flujo de 84 ml/min.

5 La LCEM analítica se condujo en un Agilent 1100 Series LC/MSD SL o VL usando electrorociado positivo [ES+ve para dar MH^+] equipado con una columna Sunfire C_{18} 5.0 μm (3.0 mm x 50 mm, i.d.), eluyendo con 0.05% TFA en agua (solvente A) y 0.05% TFA en acetonitrilo (solvente B), usando el siguiente gradiente de elusión 10% - 99% (solvente B)
10 durante 3.0 minutos y manteniendo a 99% por 1.0 minuto a una velocidad de flujo de 1.0 ml/minuto.

El espectro ^1H -RMN se registró usando un espectrofotómetro Bruker Avance 400MHz. La asignación del espectro para los Ejemplos 1-7 fue típicamente complicada por la presencia de una mezcla de rotámeros
15 alrededor del enlace amida, llevando a integrales de doble pico y de pico no entero. Para la mayoría de los casos ambiguos se enlista sólo un espectro parcial.

Abreviaturas

20 Las siguientes abreviaturas se usan en la presente:

CDCl_3	cloroformo deuterado
CD_3OD	metanol deuterado
DCE	1,2-dicloroetano

66-

	DCM	diclorometano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	d ₆ -DMSO	dimetilsulfóxido deuterado
	ES+ EM	Espectrometría de Masa por Electrorociado Positivo
	h	horas
	ES- EM	Espectrometría de Masa por Electrorociado
	Negativo	
10	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Presión
	LCEM	Espectrometría de Masa por Cromatografía Líquida
	min	minutos
15	RMN	Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear
	Rt	tiempo de retención
	RT	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético

20

Nomenclatura

Los Intermediarios y los ejemplos fueron nombrados usando ACD/Name version 6.02 (Advanced Chemistry Development, Inc., [ACD/Labs] Toronto, Canada; http://www.acdlabs.com/products/name_lab/name/.)

6A

EJEMPLOS

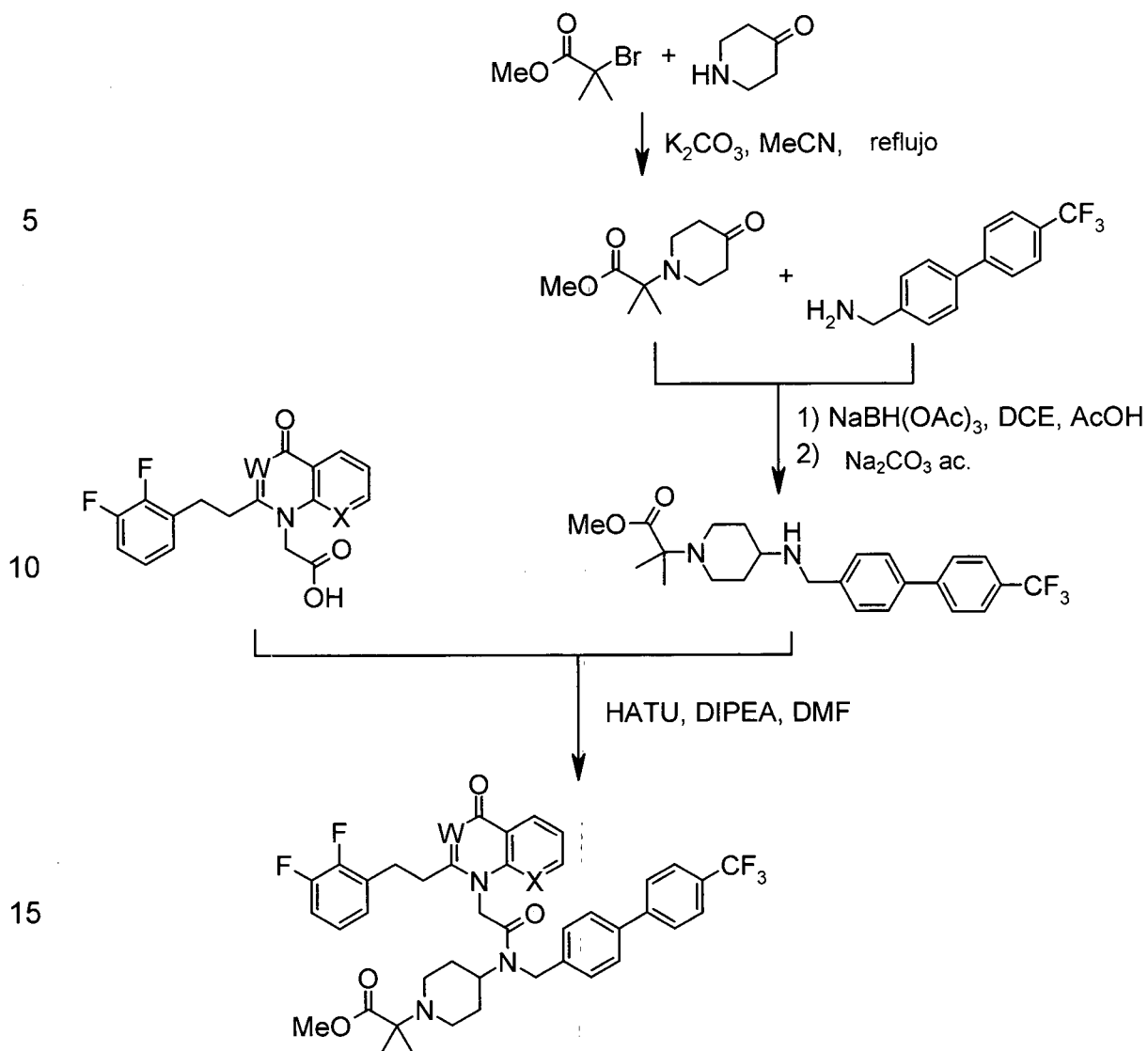
Los siguientes procedimientos de síntesis y ejemplos se proporcionan para ilustrar más específicamente a la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino más bien proporcionar una guía al técnico experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. En tanto que se describen modalidades particulares de la invención, el técnico experto apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin separarse del espíritu y alcance de la invención.

Ruta de síntesis

El siguiente diagrama de flujo ilustra un procedimiento para formar los compuestos de esta invención.

15

20



Adicionalmente, se hace referencia al lector de la solicitud PCT

20 publicada WO 03/016287 para aspectos químicos que pueden ser útiles en la preparación de algunos de los intermediarios establecidos en este diagrama de flujo. Otros aspectos químicos, al grado en que sean útiles en este caso, se incorporan en la presente para referencia como si estuvieran completamente

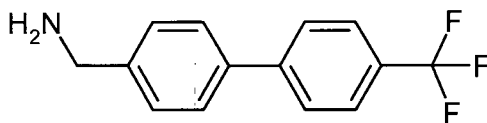
establecidos en la presente. Adicionalmente, se hace referencia a la síntesis establecida en las solicitudes PCT publicadas WO 01/60805, WO 02/30911, WO 02/30904, WO 03/042218, WO 03/042206, WO 03/041712, WO 03/086400, y WO 03/87088, indicadas en lo anterior. Al grado en que el lector
5 desee preparar los presentes compuestos mediante el uso de intermediarios, reactivos, solventes, tiempos, temperaturas, etc., diferentes de aquellos en la ruta en la página anterior, estas solicitudes PCT publicadas pueden proporcionar una guía útil. Al grado en que los aspectos químicos en estas solicitudes PCT son pertinentes para formar los presentes compuestos,
10 aquellos materiales están incorporados en la presente para referencia.

EJEMPLOS ESPECIFICOS

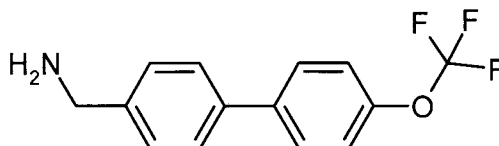
Intermediario A1

15

{[4'-(Trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amina



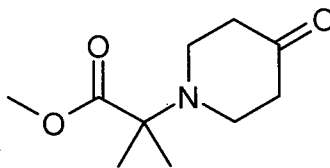
La preparación de este compuesto se describió en WO 02/30911
20 como Intermediario D7.

Intermediario A2Clorhidrato de ({4'-[(Trifluorometil)oxi]-4-bifenilil}metil)amina

5

Una solución de 4'-[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilcarbonitrilo (preparada de ácido {4'-[(trifluorometil)oxi]fenil}borónico mediante un método análogo al descrito para el análogo 4'-trifluorometilo, el Intermediario D6 de WO 02/30911) (66.6g) en etanol (2000ml) y ácido clorhídrico concentrado (100ml) se hidrógeno sobre catalizador de Pearlman (10g) a 1.78 kg/cm² (25psi) hasta que se terminó la reducción. El catalizador se removió por filtración a través de celite, luego se removió el solvente al vacío para obtener el producto deseado

15

LCEM Rt = 2.212 minutos; m/z [M+H]⁺ = 251.0Intermediario A3Metil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato

20

Una mezcla de clorhidrato monohidrato de metil 2-bromo-2-metilpropanoato (80.87ml, 5 equiv), 4-piperidona (19.6g, 1 equiv), acetonitrilo (200ml) y carbonato de potasio (69.1g, 4 equiv) se calentaron a reflujo bajo

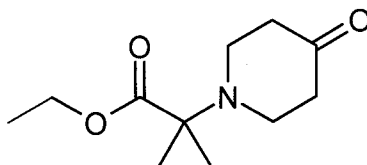
nitrógeno con agitación mecánica por 17.5h luego se enfriaron en un baño de hielo antes de añadir dietil éter (100ml). La filtración a través de celite seguida por cromatografía instantánea (sílice, 10-50% acetato de etilo en hexano) y evaporación de las fracciones del producto dio el producto deseado como un
5 aceite amarillo (14.28g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (6H,s), 2.47 (4H,m), 2.88 (4H,m), 3.73 (3H,s).

Intermediario A4

10

Etil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato



Una mezcla de clorhidrato monohidrato de etil 2-bromo-2-
15 metilpropanoato (48.3ml, 5 equiv), 4-piperidone (100g, 1 equiv), acetonitrilo (1216ml) y carbonato de potasio (353g, 4 equiv) se calentó a reflujo bajo nitrógeno con agitación mecánica por 20h luego se enfrió en un baño de hielo antes de añadir dietil éter (aprox. 1400ml). La mezcla se filtró a través de celite, se evaporó al vacío, y el exceso de bromoéster se destiló (50°C
20 temperatura de la columna de fraccionamiento/ 0.013 kg/cm² (10torr)). La cromatografía instantánea (sílice, 5-30% acetato de etilo en hexano) y la evaporación de las fracciones del producto dieron al producto crudo como un aceite amarillo. Para remover algunos contaminantes remanentes de

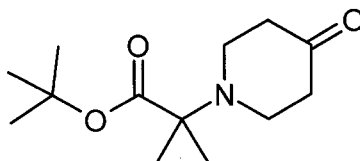
bromoéster éste se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2M. La capa orgánica se desechó y la capa acuosa se basificó con carbonato de sodio, se saturó con cloruro de sodio se extrajo con acetato de etilo. El secado y evaporación de los extractos orgánicos dieron al producto deseado como un aceite amarillo (54.7g).

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.27 (3H,t), 1.40 (6H,s), 2.47 (4H,m), 2.90 (4H,m), 4.20 (2H,q).

Intermediario a5

10

1,1-dimetiletil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato



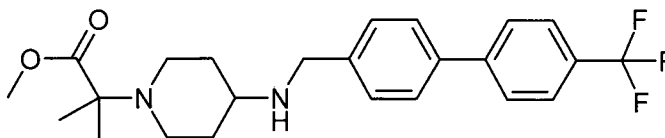
Una mezcla de clorhidrato de 1,1-dimetiletil 2-bromo-2-metilpropanoato (8.0g, 1.1 equiv), 4-piperidona (5.0g, 1 equiv), acetona (50ml) y carbonato de potasio (13.0g, 3 equiv) se calentó a reflujo con agitación por 24h, luego se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

ES+MS m/z $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+ = 186.1$

20

Intermediario b1Metil-2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato

5



Una mezcla de metil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato (Int. A3) (14.28g, 1 equiv), {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amina (Int. A1) (19.6g, 0.85 equiv), DCE (300ml), ácido acético (3.8ml, 0.90 equiv) y triacetoxiborohidruro de sodio (20.7g, 1.25 equiv) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 17.5h. Se añadió carbonato de sodio acuoso (solución 2M, exceso) y se agitó por 4h, luego la mezcla se extrajo con una mezcla de dietil éter y THF. Los extractos orgánicos fueron enjuagados con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice que fue enjuagada con 2.5% de metanol en DCM. Después de la evaporación al vacío, el producto crudo se cristalizó a partir de éter/hexano, finalmente a la temperatura del baño de hielo, que después del secado proporcionó un sólido blanco (20.9g).

LCEM Rt = 2.070 minutos; m/z [M+H]⁺ = 435.2

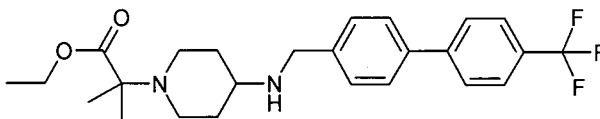
¹H RMN (de-DMSO) δ 1.15-1.32 (8H, m), 1.75-1.87 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.76 (2H, s), 7.46 (2H, d, J=8.03Hz), 7.67 (2H, d, J=8.28Hz), 7.80 (2H, d, J=8.53Hz), 7.88 (2H, d, 8.03Hz).

7a

Intermediario b2

Etil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato

5



Una mezcla de etil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato (Int. A4) (25.6g, 1.2 equiv), {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amina (Int. A1) (31.1g, 1.0 equiv), DCE (400ml) y ácido acético (6.3ml, 1.1 equiv) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (33.5g, 1.5 equiv) y se agitó continuamente por 19 horas. Se añadió carbonato de sodio acuoso (solución 2M, exceso) y se agitó por 1.5h, luego la mezcla se extrajo con una mezcla de dietil éter y THF. Los extractos orgánicos se enjuagaron con agua y salmuera, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (44.2g) que se usó sin purificación posterior.

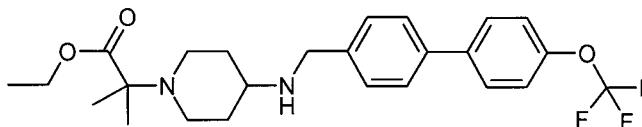
LC/MS Rt = 2.194 minutos; m/z [M+H]⁺ = 449.3

¹H RMN (de-DMSO) δ 1.06-1.32 (11H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.69-2.89 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.01-4.12 (2H, m), 7.45 (2H, d, J=7.55 Hz), 7.67 (2H, d, J=7.81 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.06 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.06 Hz).

Intermediario b3

Etil 2-metil-2-{4-[(4'-(trifluorometil)oxi)-4-bifenilil]metil}amino}-1-piperidinil}propanoato

5



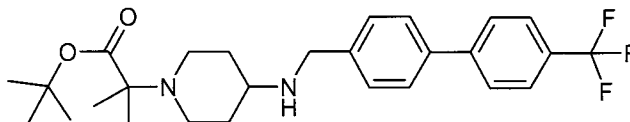
Una mezcla de etil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato (Int. A4) (1.09g, 1.2 equiv), clorhidrato de ({4'-[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil}metil)amina (Int. A2) (1.28g, 1.0 equiv), DCE (21ml) y ácido acético (0.27ml, 1.1 equiv) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.42g, 1.5 equiv) y se agitó continuamente por 3 horas. Se añadió carbonato de sodio acuoso (solución 2M, exceso) y se agitó por 45min, luego la mezcla se dividió con una mezcla de dietil éter/THF y agua. Los extractos orgánicos se enjuagaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron al vacío. El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (2.14g) que se usó sin purificación posterior.

LC-MS Rt = 2.244 minutos; m/z [M+H]⁺ = 465.3

20

Intermediario b41,1-dimetiletil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato

5



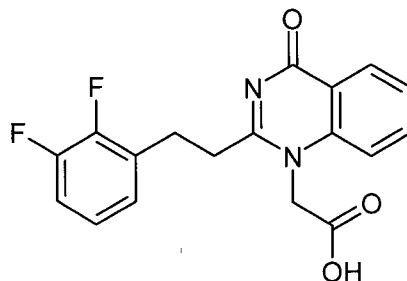
Una mezcla de 1,1-dimetiletil 2-metil-2-(4-oxo-1-piperidinil)propanoato (Int. A6) (370mg, 1.2 equiv), {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amina (Int. A1) (397mg, 1 equiv), triacetoxiborohidruro de sodio (400mg, 1.5 equiv), DCM (10ml) y ácido acético (0.076ml, 1 equiv) se combinó y se agitó a temperatura ambiente hasta que la LCEM confirmó la desaparición del material de inicio de amina (aprox. 18 horas). Se añadió carbonato de sodio acuoso y luego se extrajo con DCM. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un sólido (420mg) que se usó sin purificación posterior.

LCEM Rt = 2.24 minutes; m/z [M+H]⁺ = 477.3

20

Intermediario c1Ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4h)-quinazolinil]acético

5



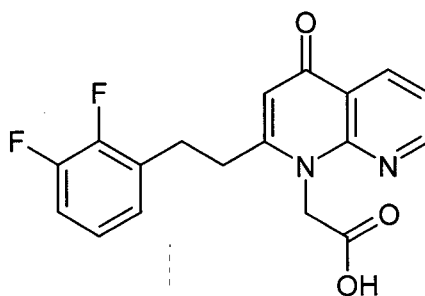
La preparación de este compuesto se describió en WO 02/30911
como el Intermediario C43.

10

Intermediario c2

Ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4h)-
il]acético

15

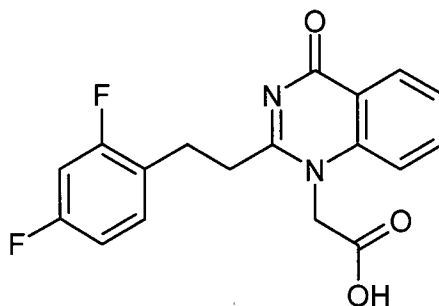


La preparación de este compuesto se describió en WO 02/30904
como Intermediario E21.

20

Intermediario c3Ácido [2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4h)-quinazolinil]acético

5



La preparación de este compuesto se describió en WO 02/30911
como Intermediario C45.

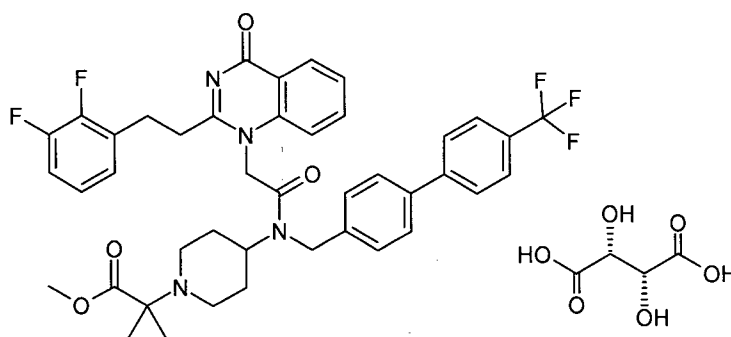
10

EJEMPLO 1

Metil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato

2,3- dihidroxibutanodioato (sal)

15



20

H

Una mezcla de ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acético (Int. C1) (100mg, 1 equiv), metil 2-metil-2-[4-([4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B1) (130mg, 1.03 equiv), DIPEA (0.1ml, 3.6 equiv), acetonitrilo (2ml) y HATU (130mg, 1.4 equiv) se agitó a temperatura ambiente por 1h, luego se evaporó y se redisolvió en acetonitrilo. La purificación por HPLC de fase inversa (Método Preparativo A) dió metil 2-[4-([2-[2-(2,3-difluoro-fenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]-metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato (128mg).

10 LCEM Rt = 2.686 minutos; m/z [M+H]⁺ = 761.3

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.83-2.02 (4H, m), 2.36-2.48 (2H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.71-3.73 (3H, m), 4.02/4.51 (1H, 2x br m), 4.74 (1H, s), 4.92 (1H, s), 5.12 (1H, s), 5.56 (1H, s), 7.00-7.19 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 15 7.48-7.62 (5H, m), 7.72-7.81 (5H, m), 8.22-8.28 (1H, m).

La base libre se convirtió a la sal de bitartrato al añadir ácido L-tartárico (1.675g, 1.0 equiv) en una porción y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío hasta un polvo blanco opaco que se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente.

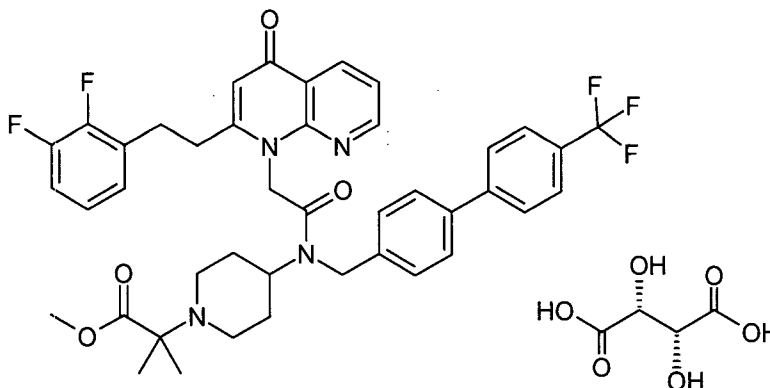
20

EJEMPLO 2

Metil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acetil}-
{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-
metilpropanoato 2,3-dihidroxiutanodioato (sal)

5

10



Una mezcla de ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acético (Int. C2) (100mg, 1 equiv), carbonildiimidazol (50mg, 1.05 equiv) y dimetil- acetamida (4ml) se agitó a 60°C por 30 min luego se

añadió metil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluoro-metil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B1) (132mg, 1.05 equiv) y la temperatura se elevó a 80°C por 2h. Se añadió una porción adicional de carbonildiimidazol (0.5 equiv) y se continuó agitando a 80°C por 15h. Después de enfriar la mezcla cruda se aplicó a HPLC de fase inversa (Método Preparativo A) para obtener metil 2-[4-([2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]-acetil){[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metil- propanoato (99mg).

LCESM Rt = 2.845 minutos; m/z [M+H]⁺ = 761.3

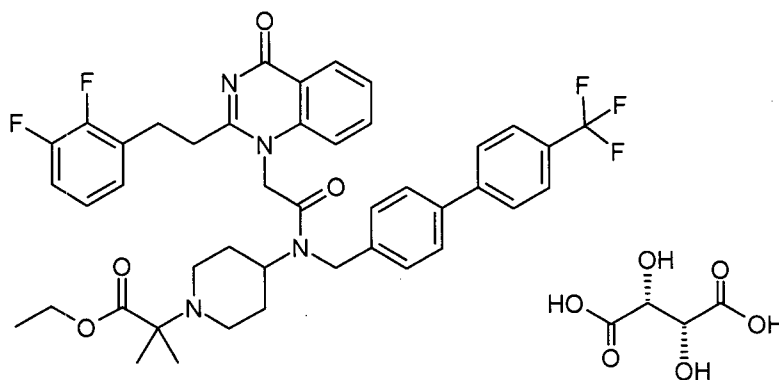
¹H RMN (CDCl₃) δ 1.28 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.73-2.05 (4H, m), 2.25 (1H, t), 2.39-2.46 (1H, m), 2.96-2.99 (1H, m), 3.00-3.12 (4H, m), 3.19 (1H, s), 3.68-3.73 (3H, m), 4.11/4.41 (1H, 2x br m), 4.73 (1H, s), 4.97 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.29-6.34 (1H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.68-7.84 (6H, m), 8.60-8.68 (1H, m), 8.87-8.91 (1H, m).

Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

10 Etil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato
2,3- dihidroxibutanodioato (sal)

15



20

Una mezcla de ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acético (Int. C1) (115mg, 1 equiv), etil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B2) (150mg, 1 equiv), HATU (151mg, 1.2 equiv), DMF (2.7ml) y DIPEA (0.17ml, 3 equiv) se

sacudió a temperatura ambiente por 5h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo/metanol y bicarbonato de sódio acuoso, luego La capa orgânica se lavó con salmuera y se secó. La cromatografía instantánea (sílice, 3-4% metanol en DCM) dió etil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-1(4*H*)-il]acetil}{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato como um sólido blanco (190mg).

LCEM Rt = 2.55 minutos; m/z [M+H]⁺ = 775.3

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.18-1.40 (9H, m), 1.61-2.09 (4H, m), 2.22-2.45 (2H, m), 2.75- 2.85 (1H, m), 2.90-3.34 (5H, m), 3.71/4.66 (1H, 2x m), 4.12-4.26 (2H, m), 4.70-4.85 (3H, m), 5.08 (1H, s), 6.80-6.88 (1H,m), 6.95-7.13 (3H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.34-7.52 (3H,m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.63-7.77 (4H, m), 8.29-8.44 (2H, m).

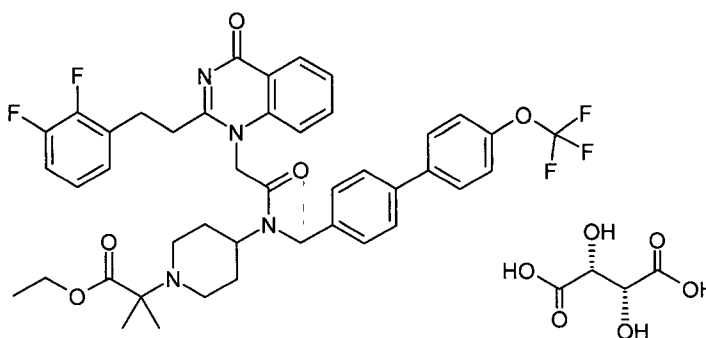
Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.

15

EJEMPLO 4

Etil 2-[4-{{[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinil]acetil}({4'-(trifluorometil)oxl]-4-bifenilil}metil)amino]-1-piperidinil} -2-metilpropanoato 2,3-dihidroxibutanodioato (sal)

20



Una mezcla de ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acético (Int. C1) (124mg, 1.2 equiv), etil 2-metil-2-{4-[(4'-[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil]metil)amino]-1-piperidinil}propanoato (Int. B3) (139mg, 1 equiv), DMF (1.2ml) y DIPEA (0.16ml, 3 equiv) se sacudió a temperatura ambiente por 30 min, luego se añadió HATU (176mg, 1.5 equiv) y se continuó agitando por 4h. La HPLC de fase inversa (Método Preparativo B) dio etil 2-{4-[[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)quinazolinil]acetil]{4'-[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil]metil)amino]-1-piperidinil}-2-metilpropanoato como un sólido blanco (174mg).

10 LCEM Rt = 2.77 minutos; m/z [M+H]⁺ = 791.3

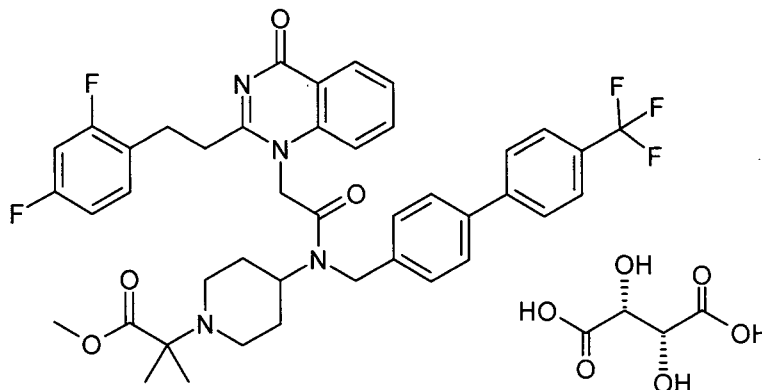
¹H RMN (CDCl₃) Picos característicos: δ 1.21-1.42 (9H, m), 1.58-2.08 (4H, m), 2.20-2.48 (2H, m), 2.71-5.1 (13H, br m), 6.79-6.87 (1H, d), 6.92-7.11 (3H, m), 7.30-7.46 (5H, m), 7.48-7.63 (5H, m), 8.26-8.40 (1H, m)

Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5

Metil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato
2,3- dihidroxibutanodioato (sal)

5



10

Una mezcla de ácido [2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acético (Int. C3) (100mg, 1 equiv), metil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B1) (130mg, 1.03 equiv), DIPEA (0.1ml, 2 equiv), acetonitrilo (2ml) y HATU (130mg, 1.4 equiv) se agitó a temperatura ambiente por 1h, luego se evaporó y se redisolvió en acetonitrilo. La purificación por HPLC de fase inversa (Método Preparativo B) dió metil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato (126mg).

LC/MS Rt = 2.698 minutos; m/z [M+H]⁺ = 761.3

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.81-2.03 (4H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.00-3.14 (4H, m),

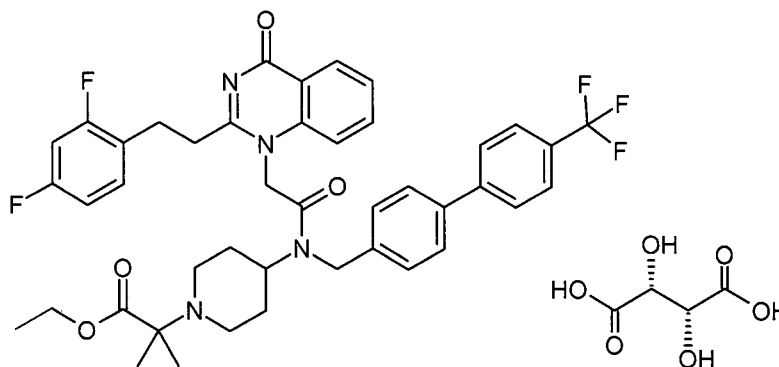
3.19-3.24 (1H, m), 3.70-3.73 (3H, m), 4.00/4.51 (1H, 2x br m), 4.74 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.10 (1H, s), 5.54 (1H, s), 6.77-6.84 (1H, m), 6.87-6.98 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.48-7.61 (5H, m), 7.73-7.81 (5H, m), 8.23-8.29 (1H, m).

Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método
5 análogo al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Etil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato

2,3-dihidroxibutanodioato (sal)



Una mezcla de ácido [2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-
quinazolinil]acético (Int. C3) (120mg, 1 equiv), etil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}-amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B2)
20 (204mg, 1.3 equiv), DMF (1.4ml) y DIPEA (0.183ml, 3 equiv) se agitó a temperatura ambiente, luego se añadió HATU (206mg, 1.5 equiv) con agitación y sacudimiento vigorosos continuados por 1.5h. Se añadió una porción adicional del Intermediario D5 (12mg, 0.1 equiv) y luego se continuó el

sacudimiento por 2 días. La HPLC de fase inversa (Método Preparativo B) dió etil 2-[4-([2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinil]acetil){[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato como un sólido blanco (173mg).

5 LCEM Rt = 2.751 minutos; m/z [M+H]⁺ = 775.3

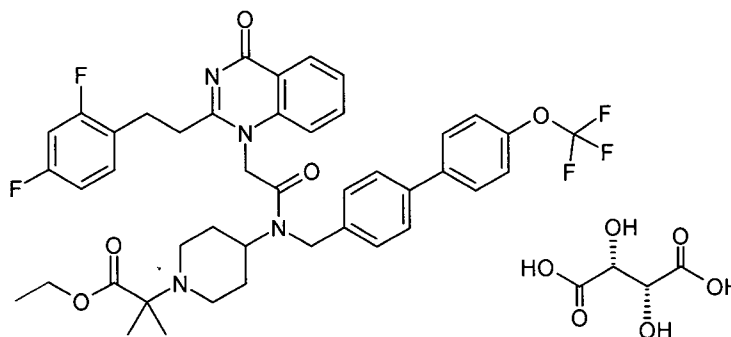
¹H RMN (CDCl₃) δ (mezcla de rotámeros) Picos característicos:
1.22-1.47 (9H, m), 1.63-2.10 (4H, m), 2.16-5.11 (15H, br m), 6.75-6.88 (2H, m), 7.14-7.80 (12H, m), 8.26-8.40 (1H, m).

Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método
10 análogo al descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

**Etil 2-{4-[[[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil]}(4'-
[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil]metil)amino]-1-piperidinil} -2-**

15 **metilpropanoato 2,3-dihidrobutanodioato (sal)**



Una mezcla de ácido [2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinil]acético (Int. C3) (114mg, 1.1 equiv), etil 2-metil-2-{4-[(4'-

[(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil}metil)amino]-1-piperidinil}propanoato (Int. B3)
(139mg, 1 equiv), DMF (1.2ml) y DIPEA (0.16ml, 3 equiv) se sacudieron a
temperatura ambiente, luego se añadió HATU (176mg, 1.5 equiv) y se
continuó la agitación y sacudimiento vigorosos por 30 min. Se añadió una
5 porción adicional del Intermediario D5 (21mg, 0.2 equiv), seguido 1h después
por HATU adicional (23mg, 0.2 equiv), luego se continuó el sacudimiento por
18h. El HPLC de fase inversa (Método Preparativo B) dió etil 2-{4-[[2-[2-(2,4-
difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinil]acetil]}{4'-[(trifluorometil)oxi]-4-
bifenilil}metil)amino]-1-piperidinil}-2-metilpropanoato como un sólido blanco
10 (149mg).

LCEM Rt = 2.793 minutos; m/z [M+H]⁺ = 791.3

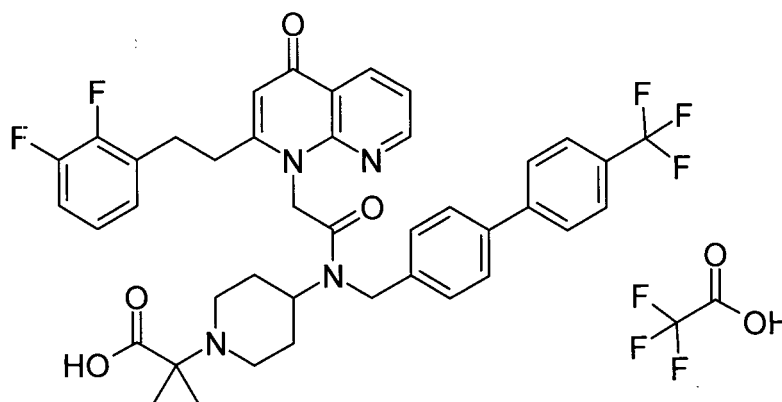
¹H RMN (CDCl₃) Picos característicos: δ 1.20-1.45 (9H, m), 1.58-
2.12 (4H, m), 2.14-2.48 (2H, m), 2.620-5.11 (11H, m), 6.59-6.72 (1H, m), 6.73-
6.90 (2H, m), 7.16-7.64 (11H, m), 8.25-8.40 (1H, m).

15 Este se convirtió a la sal de bitartrato mediante un método
análogo al descrito en el Ejemplo 2.



EJEMPLO 8

Trifluoroacetato del ácido 2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acetil}{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanóico



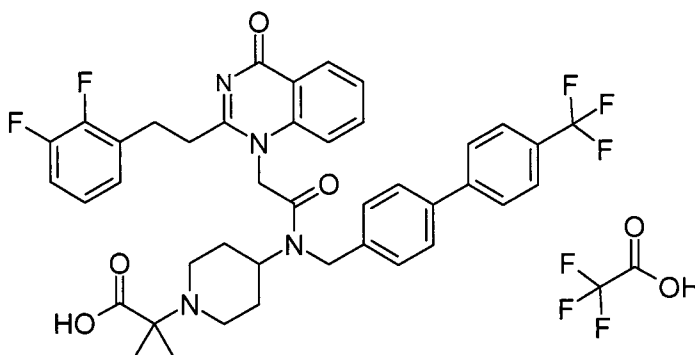
Una mezcla de 1,1-dimetiletil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B4) (1 equiv), ácido[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acético (Int. C2) (1.2 equiv), DIPEA (3 equiv) y DMF (1.0ml) se agitó a temperatura ambiente por 5min. Se añadió HATU (1.5 equiv) en 1 porción y se agitó 5 min adicionales. La mezcla de reacción cruda se concentró, se filtró a través de un tapón de sílice eluido con acetona y se evaporó para obtener 1,1-dimetiletil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acetil}{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metil propanoato crudo.

El propanato, sin aislamiento, se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA y DCM y se agitó a RT por 4h. La evaporación y el HPLC preparativo (Método A) dió el compuesto del título.

Se pueden preparar otras sales por medios convencionales. La base libre puede también prepararse por medios convencionales.

EJEMPLO 9

Trifluoroacetato del ácido 2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil} {[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanóico



Una mezcla de 1,1-dimetiletil 2-metil-2-[4-({[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]propanoato (Int. B4) (1 equiv), ácido [2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acético (Int. C1) (1.2 equiv), DIPEA (3 equiv) y DMF (1.0ml) se agitó a temperatura ambiente por 5min. Se añadió HATU (1.5 equiv) en 1 porción y se agitó por 5 min adicionales. La mezcla de reacción cruda se concentró, se filtró a través de un tapón de sílice eluido con acetona y se evaporó para obtener 1,1-dimetiletil 2-[4-({[2-[2-(2,3-

difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4*H*)-quinazolinil]acetil}{[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil} amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato.

El propanato, sin aislamiento, se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA y DCM y se agitó a RT por 4h. La evaporación y HPLC preparativo
5 (Método A) dió el compuesto del título.

Se pueden preparar otras sales por medios convencionales. La base libre puede también prepararse por medios convencionales.

Datos biológicos

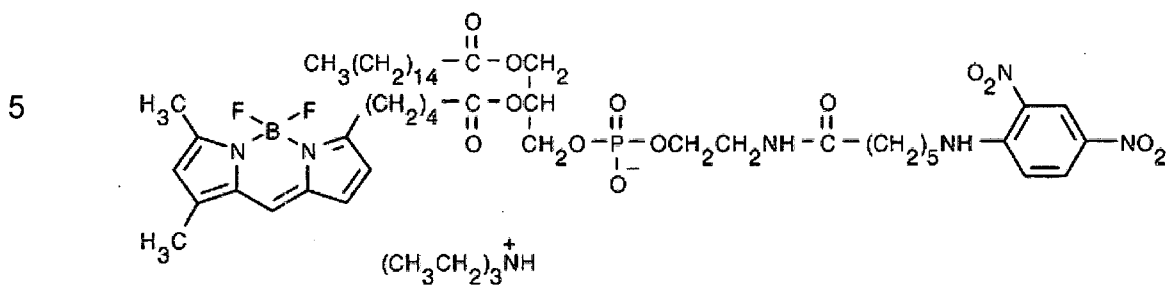
10

1) Pantalla para la Inhibición de Lp-PLA₂

Se purificó Lp-PLA₂ recombinante hasta homogeneidad a partir de células Sf9 infectadas con baculovirus, usando una columna quelante de cinc, cromatografía de afinidad de sefarosa azul y una columna de intercambio
15 anionico. Siguiendo a la purificación y ultrafiltración, la enzima se almacenó a 6mg/ml a 4⁰C. El análisis de amortiguador estuvo compuesto de Tris-HCl (50 mM), NaCl (150 mM) y 1mM CHAPS, pH 7.4 a temperatura ambiente. La actividad se midió al incrementar la emisión a 535 nm en la hidrólisis de N-((6-(2,4-dinitrofenil)amino)hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-
20 s-indaceno-3-pentanoil)-l-hexadecanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6, Sondas Moleculares referencia de catalogo D-23739) como sustrato, usando un lector de placa fluorométrico con placas de microvaloración de 384 pozos. La reacción se inició por la adición de la

91

enzima (aprox 400 pM final por peso) y sustrato (5 μ M final) a inhibidor en un volumen total de 10 microlitros.



(PED6)

10

Resultados

Los compuestos descritos en los ejemplos 1-7 se probaron como se describió antes y se encontró que tenían valores de IC₅₀ en la escala de 0.1 a 10 nM.

REIVINDICACIONES

5



15

20

CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, NR^8R^9 , mono a perfluoro- alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 o mono a perfluoro- alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$; n es 0-5; R^3 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^4 es
 alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^5 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$,
 alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, halógeno alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$,
 5 cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquenilo de
 $\text{C}_5\text{-C}_8$, cicloalquenilo de $\text{C}_5\text{-C}_8$ alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterocicloalquilo de 3-8
 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{14}$,
 arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, heteroarilo, o heteroaril alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;
 en donde cada grupo es opcionalmente uno o más veces el mismo y/o un
 10 grupo diferente que es alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio de $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$,
 hidroxilo, halógeno, CN, NR^8R^9 , o halógeno alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$; R^6 y R^7 son
 independientemente hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$; R^8 y R^9 son iguales o
 diferentes y son hidrógeno o alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, o R^9 y R^{10} conjuntamente con
 el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que
 15 contiene opcionalmente uno o más hétéroátomos adicionales seleccionados
 de oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituidos por uno o dos
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, alquilo de
 $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilcarboxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo, y arilalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$; o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque W es CH y X es N.

3.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1,
 caracterizado además porque W es N y X es CH.

4.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es fenilo opcionalmente sustituido por 1,2,3 o 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_6 , trifluorometilo y alcoxi de C_1-C_6 .

5 5. El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el fenilo está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3 o 4 halógenos.

10 6.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el fenilo está sustituido por 2,3-difluoro, 2,4-difluoro o 4-fluoro.

7.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Y es etilo.

15 8.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es hidrógeno, por sobreentendido, o es halógeno, alquilo de C_1-C_6 , mono a perhalógeno-alquilo de C_1-C_4 , mono a perhalógeno-C alcoxi de C_1-C_4 , o alcoxi de C_1-C_6 ; particularmente mono a perfluoro-alquilo de C_1-C_4 , mono a perfluoro-alcoxi de C_1-C_4 , o alcoxi de C_1-C_6 .

20 9.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es diferente de hidrógeno, n en $(R^2)_n$ es 1, 2, o 3, y el patrón de sustitución es meta y/o para.

10.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^2 es 4-trifluorometilo o 4-trifluorometoxi.

95

- 11.- El compuesto o su sal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es: metil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; metil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]-acetil}[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; etil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; etil 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; metil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; etil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)oxi]-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; o etil 2-[4-({[2-[2-(2,4-difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}-[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoato; trifluoroacetato del ácido 2-[4-({[2-[2-(2,3-difluorofenil)etil]-4-oxo-1,8-naftiridin-1(4H)-il]acetil}[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoico o la base libre del mismo, trifluoroacetato del ácido 2-[4-({[2-[2-(2,3-Difluorofenil)etil]-4-oxo-1(4H)-quinazolinil]acetil}[4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil}amino)-1-piperidinil]-2-metilpropanoico, o la base libre del mismo, o la sal de 2,3-dihidroxibutanodioato del mismo, u otra sal de base libre farmacéuticamente aceptable.

96

12.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y un excipiente farmacéutico.

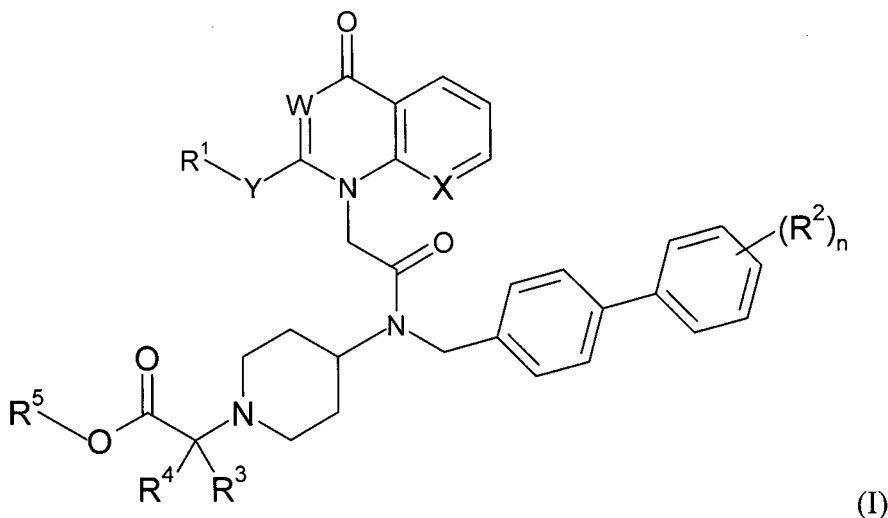
13.- Un método para prevenir o tratar aterosclerosis, diabetes, 5 artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio, lesión por reperfusión, o inflamación aguda y crónica, el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, a un paciente que lo requiera.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I)

5

10



(I)

en donde: R^1 es un grupo arilo, sustituido o no sustituido por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 , alquiltio de C_1 - C_6 , arilalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , halógeno alquilo de C_1 - C_4 , y halógeno alcoxi de C_1 - C_4 ; W es CH y X es N, o W es N y X es CH, o W y X son CH; Y es alquilo de C_2 - C_4 , R^2 es hidrógeno, alquilo de C_1 - C_6 , alcoxi de C_1 - C_6 , alquiltio de C_1 - C_6 , arilalcoxi de C_1 - C_6 , hidroxilo, halógeno, CN, COR^6 , carboxi, $COOR^6$, NR^6COR^7 , $CONR^8R^9$, $SO_2NR^8R^9$, $NR^6SO_2R^7$, NR^8R^9 , mono a perfluoroalquilo de C_1 - C_6 , o mono a perfluoroalcoxi de C_1 - C_6 ; n es 0-5; R^3 es alquilo de C_1 - C_4 ; R^4 es alquilo de C_1 - C_4 ; R^5 es hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} , alquenilo

de C₂-C₁₀, alquinilo de C₂-C₁₀, halógeno alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈ alquilo de C₁-C₄, cicloalquenilo de C₅-C₈, cicloalquenilo de C₅-C₈ alquilo de C₁-C₄, heterocicloalquiolo de C₃-C₈-miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros alquilo de C₁-C₄, arilo de C₆-C₁₄, arilo de C₆-C₁₄ alquilo de C₁-C₁₀, heteroarilo, o heteroarilalquilo de C₁-C₁₀; en donde cada grupo es opcionalmente uno o más veces el mismo y/o diferente de un grupo que es alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, arilalcoxi de C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, CN, NR⁸R⁹, o halógeno alcoxi de C₁-C₄; R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₁₀; R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y son hidrógeno o alquilo de C₁-C₁₀, o R⁹ y R¹⁰ conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5-7 miembros que contienen opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, oxo, alquilo de C₁-C₄, alquilcarboxi de C₁-C₄, arilo, y arilalquilo de C₁-C₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; estos compuestos son útiles para el tratamiento de aterosclerosis u otras enfermedades inflamatorias.

41B

P09/461F

PCT/US2007/081165 24.09.2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JAMES M. KANAGY
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Applicant's or agent's file reference PU62176		Date of mailing (day/month/year) 24 SEP 2008 FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below	
International application No. PCT/US07/81165	International filing date (day/month/year) 12 October 2007 (12.10.2007)	Priority date (day/month/year) 13 October 2006 (13.10.2006)	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC: Please See Continuation Sheet USPC: 544/287,546/122,153;514/266.22,300,312			
Applicant GLAXO GROUP LIMITED			

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

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

2. FURTHER ACTION

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

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 27 August 2008 (27.08.2008)	Authorized officer James Wilson Telephone No. (571) 272-9046
--	---	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

100

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US07/81165

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
- a. type of material
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/81165

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement		
1. Statement		
Novelty (N)	Claims 1-13	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-13	YES
	Claims NONE	NO
2. Citations and explanations:		
Claims 1-13 meet the criteria set out in PCT Article 33(2) because the prior art does not teach or fairly suggest compounds of formula (I), wherein the compounds have a substituted methylene between the piperidine ring and the ester functionality.		
Claims 1-13 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Hickey et. al. (US 2004/0063753 A1). The instant Application claims compounds of formula (I), wherein W= carbon, X= carbon, n= 1, R ¹ = 2,3-difluorophenyl, R ² = trifluoromethyl, R ³ = methyl, R ⁴ = methyl and R ⁵ = ethyl and simple compositions thereof. The instant Application also claims the compounds of formula (I) as treatments for atherosclerosis. The reference teaches compounds of formula (I), wherein W= carbon, X= carbon, n= 1, R ¹ = 2,3-difluorophenyl, R ² = trifluoromethyl, R ³ = hydrogen, R ⁴ = hydrogen and R ⁵ = ethyl. The compositions and method of use are taught on page 1, paragraph 001. The only difference between the instant Application and the reference is the substitution at R3 and R4. Since a methyl group is considered a homologue of hydrogen, these compounds are homologues. Furthermore, the reference teaches compounds wherein X= nitrogen. Thus, said claims are obvious over Hickey et. al.		
Claims 1-13 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.		

102

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US07/81165

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Claim 1 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(iii) as containing the following defect(s) in the form or contents thereof: the phrase "C₃-C₈ cycloalkyl" is repeated on page 30, the third to the last line from the bottom of the page.

Claim 1 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(iii) as containing the following defect(s) in the form or contents thereof: a comma is needed on page 31, at the end of the third line.

Claim 8 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(iii) as containing the following defect(s) in the form or contents thereof: the phrase "perhalo-C C₁-C₄ alkoxy" is misspelled.

CB

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US07/81165

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the questions whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-10, 12 and 13 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claims 1-10, 12 and 13 are indefinite for the following reason(s): the variable R¹⁰ is defined in claim 1, page 31, line 6. However, this variable is not found on formula (I). Thus, the said variable is vague.

Claim 8 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claim 8 is indefinite for the following reason(s): the term "particularly" is vague.

Claims 5 and 6 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claims 5 and 6 are indefinite for the following reason(s): the phrase "wherein phenyl" is vague. There are more than just one phenyl and it is unclear to which phenyl Applicant refers.

Claim 13 is objected to as lacking clarity under PCT Rule 66.2(a)(v) because of the claim 13 is not fully supported by the description. The description does not disclose the claimed invention in a manner sufficiently clear and complete for the claimed invention to be carried out by a person skilled in the art because: the diseases listed in claim 13 are all different which occur at different locations in the body and through different modes of action. The disclosure is not enabling for the treatment of these vastly different diseases.

104

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US07/81165

Supplemental Box In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient. Continuation of IPC: C07D 239/70(2006.01),471/04(2006.01),215/04(2006.01);A61K 31/519(2006.01),31/4709(2006.01),31/4375(2006.01);A61P 9/10(2006.01),19/02(2006.01),29/02(2006.01)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PU62176	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US07/81165	International filing date (day/month/year) 12 October 2007 (12.10.2007)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13 October 2006 (13.10.2006)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐

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

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed.

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 Rule 43.6 bis(a)

c. ☐

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

2.

☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3.

☐

Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4.

With regard to the title,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

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

5.

With regard to the abstract,

☒

the text is approved as submitted by the applicant.

☐

the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6.

With regard to the drawings,

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

☐

as suggested by the applicant.

☐

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

☐

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

b. ☐

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/81165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: C07D 239/70(2006.01), 471/04(2006.01), 215/04(2006.01); A61K 31/519(2006.01), 31/4709(2006.01), 31/4375(2006.01); A61P 9/10(2006.01), 19/02(2006.01), 29/02(2006.01)		
USPC: 544/287; 546/122, 153; 514/266.22, 300, 312		
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) U.S. : 544/287; 546/122, 153; 514/266.22, 300, 312		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS online structure database		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/0063753 A1 (HICKEY et al) 01 April 2004 (01.04.2004), pages 1-2, 56 and 66.	1-13
Y,P	US 7,169,924 B2 (ELLIOTT et al) 30 January 2007 (30.01.2007), column, 1, lines 3-4, column 2, 19-67, column 3, lines 1-37, and columns 129-130.	1-13
Y	US 2005/0245552 A1 (LEACH et al) 03 November 2005 (03.11.2005), pages 1-2 and 17.	1-13
A	US 2005/0043335 A1 (ELLIOTT et al) 24 February 2005 (25.02.2005), entire document.	1-13
☐ 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 27 August 2008 (27.08.2008)		Date of mailing of the international search report 24 SEP 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized Officer James Wilson Telephone No. (571) 272-9046

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JAMES M. KANAGY
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWEDELAND ROAD, P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 24 SEP 2008	
Applicant's or agent's file reference PU62176	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US07/81165	International filing date (day/month/year) 12 October 2007 (12.10.2007)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

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

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

4. **Reminders**

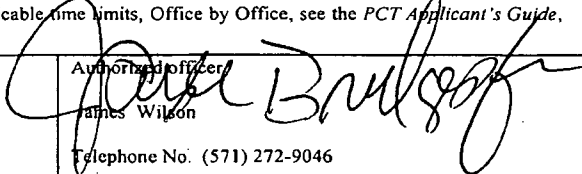
Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer  James Wilson Telephone No. (571) 272-9046
--	--



No. 09-035905- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 16:40:43 Dep. 2020 NUECREACIONI
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 104



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

 Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
 Conmutador: 3 82 0840
 Fax: 3505220
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

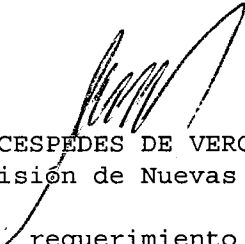
REFERENCIA	Radicación No.	9 35905
	Solicitud internacional	PCT/US2007/081165
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5890

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall

22 MAYO 2009