Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05028001 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-03-30 17:00:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-04-2005

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capitulo I [x] Capitulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica. Lugar de Constitución : Belgica Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305) Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: tm-patent@escobaruribe.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Número** 39.779.452 **T.P** 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXO** Bullington, James L Fan Xiaodong Jackson Paul F. Dirección: Nacionalidad o domicilio: Zhang Yue-mei = folio 3	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2003/030223** Fecha **24 de septiembre de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/029040 A1** Fecha **08 de abril de 2004**

6 TITULO (54) **PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS.**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/04 A61K 31/496 ; A61K 31/4439

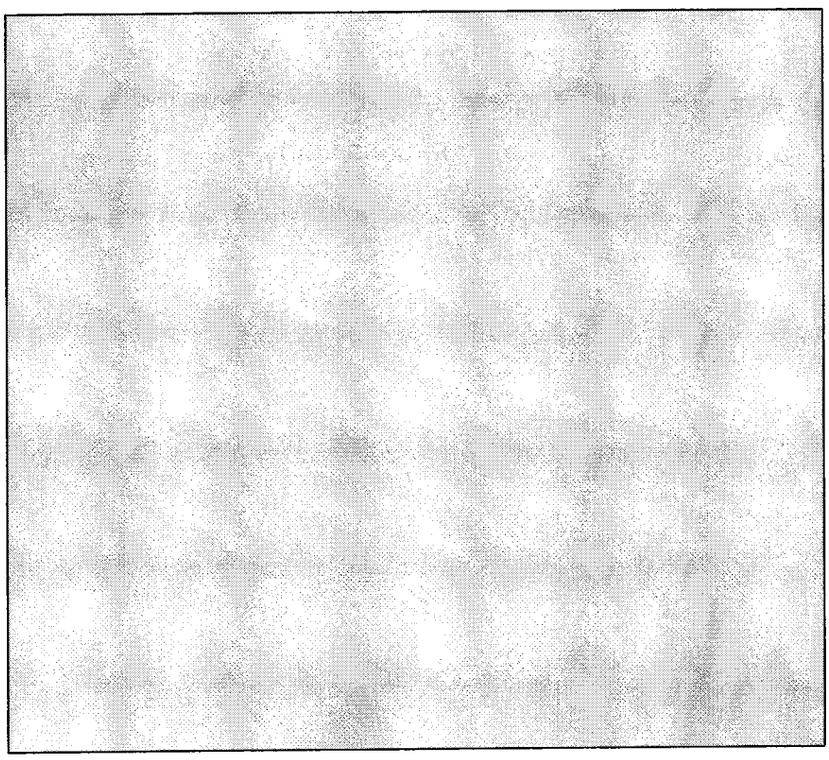
8 Prioridad SI [x] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**27 de septiembre de 2002**	**60/414,436**

9 Comprobante de pago No. 05 - 19,426 **Fecha** 14 de marzo de 2005

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
- [x] Poderes si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] 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 de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito 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 "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén **T.P.** 68.228

As. 2815/PCT

05-28001

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BULLINGTON, James, L.**
(21 Wesleyan Drive, Hamilton Square, New Jersey 08690-1945, Estados Unidos de América);

2.) **FAN, Xiaodong**
(3130 Troon Drive, Center Valley, Pennsylvania 18034, Estados Unidos de América);

3.) **JACKSON, Paul, F.**
(2 Erskine Road, Whitehouse Station, New Jersey 08889, Estados Unidos de América);

4.) **ZHANG, Yue-Mei**
(71 Southfield Drive, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América).

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BULLINGTON, James, L.**

(21 Wes[illegible] Van Drive, Hamilton Square, New Jersey 08690-1945, Estados Unidos de América).

2.) **FAN, Xiaodong**

(3130 Troon Drive, Center Valley, Pennsylvania 18034, Estados Unidos de America).

3.) **JACKSON, Paul, F.**

(2 Erskine Road, Whitehouse Station, New Jersey 08889, Estados Unidos de America).

4.) **ZHANG, Yue-Mei**

(71 Southfield Drive, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de America).

2515

32

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05020001 00000000 Folios: 147
Fecha (AMD): 2005-03-30 17:08:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 19,426
FECHA : MARZO 14 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	18185450	11/03/2005	3,637,000.00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37883244	14/03/2005	3,329,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 19,424
FECHA : MARZO 14 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	18185450	11/03/2005	3,637,000.00
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27862144	14/03/2005	3,329,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Belgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Belgica, el otorgamiento de Patente para la in vención titulada **" PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS".**

Clase: C07D 401/04

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

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Belgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **" PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS"**:

Clase: C07D 401/04

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

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned
Dirk Wante.-

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varietie's rights.
To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.
This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituing and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito
DIRK WANTE.-

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.
A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica.-
el 08.11.1996

FIRMA

Bogotá
29 MAR 2005

Escobar Isaza & Asociados

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wautes

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
[illegible] ESCOBAR-ISAZA Y [illegible] ESCOBAR-[illegible]
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 No. 94 - 79 OF. 802

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) to appear as [illegible] before any judge, court, tribunal, corporation, or officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as actions dealing with commercial ensigns and names, oppositions against trademark registrations, nullity and cancellation actions, recovery actions, actions arising from [illegible] and working of license agreements, actions dealing with unfair competition, criminal actions, actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters, the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property rights, copyrights and neighbouring rights and breeders of plant varieties rights.

To this effect we hereby authorise them to file applications, make descriptions, amendments, petitions, declarations, oppositions, cancellations, appeals, claims, to pay taxes, quotas and fees as provided by law, to [illegible] granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents [illegible] to issue the respective releases and, in general, to take before said authorities, pertinent steps to the aforementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any actions as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing [illegible] attorneys in fact.

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito
Dirk Wautes

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
[illegible]
[illegible] ESCOBAR-ISAZA Y [illegible] ESCOBAR-[illegible]
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 No. 94 - 79 OF. 802

Dirk Wautes, Proxy Holder

Signed at [illegible] (Belgium) on 5 November 1996

Firmado en Beerse, Bélgica el 05.11.1996

SIGNATURE / FIRMA

NOTARIAL CERTIFICATE

(indivudual)

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

Vu pour légalisation de la signature de M. apposée au document.
Pour le Ministre des Affaires Etrangères
Le Fonctionnaire délégué,
19-11-1996
020183

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.

Notary Public

Esta cópia coincide con el original que tuve a la vista.
29 MAR 2005

NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

)
) S.S.
)

On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium, legally constituted for a period of terms not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereunto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1951 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor **DIRK WANTE** en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

No. 95

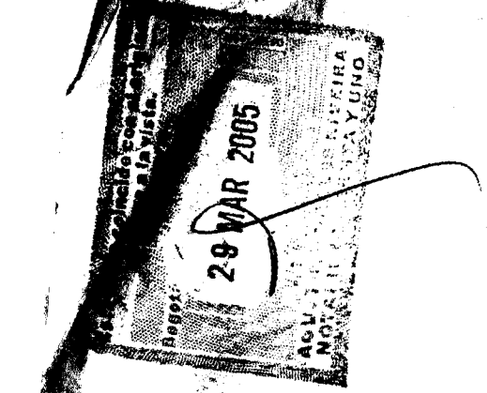
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA-AMBERES-BELGICA

ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US$ 106 (CIENTO SEIS)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Abogado
29 MAR 2005
OFIC. AUT.

TABAKSVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 21 - FAX 32/3 233 09 20



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Alejandro
321372
Rueda
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

96 DEC 26 AM 10: 36

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C.(firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.

Esta copia coincide con el original

29 MAR 2007

[illegible] ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

Traducción oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 32372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el jefe de legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(ido) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un período de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha Sociedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.

Traducción Oficial No. 195-96

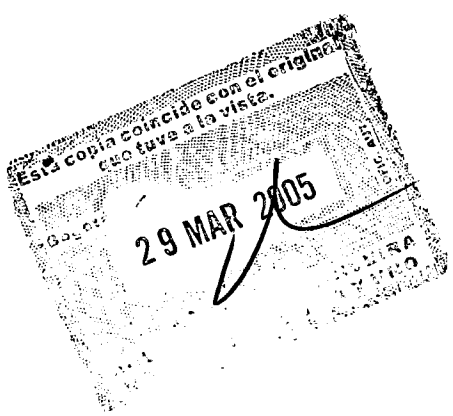
9

El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



Extracto de publicación
Folio 10

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención provee 3-piridilo(2,5-disustituido)-4-arilpirroles sustituidos novedosos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, útiles para tratar trastornos mitigados al reducir la producción de producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas; esta invención también provee métodos terapéuticos y profilácticos mediante el uso de las presentes composiciones farmacéuticas.

JJ

P05/410F

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención provee 3-piridilo(2,5-disustituido)-4-anilinonas sustituidos novedosos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos. Útiles para tratar trastornos mitigados al reducir la producción de producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas; esta invención también provee métodos terapéuticos y profilácticos mediante el uso de las presentes composiciones farmacéuticas.

PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 3-piridilo-(2-sustituido)-4-arilpirroles sustituidos novedosos y sus usos terapéutico y profiláctico. Trastornos tratados y/o prevenidos mediante el uso de estos compuestos incluyen trastornos inflamatorios, de emesis, ansiedad, psicosis, anorexia, trastornos cognitivos, abuso de fármacos y relacionados con SIDA.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Trastornos relacionados con FNT-α y p38

Las citosinas inflamatorias tales como FNT-α se producen por la actividad de cinasas. Dichas cinasas incluyen la proteína de unión a fármacos antiinflamatoria supresora de citosina (CSBP)/p38 cinasa, una familia de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAP) de proteína cinasas de serina-treonina. Las citosinas inflamatorias juegan un papel importante en un número de trastornos inflamatorios (1), trastornos neurodegenerativos (10) y trastornos relacionados con SIDA (11-14). Aunque se desconoce el mecanismo preciso de las cinasas tales como p38, se ha implicado a p38 tanto en la producción de FNT-α como en las respuestas de señalización

PIRROLES 3,4-DISUSTITUIDOS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 3-pirrolilo-(2-sustituido)-4-arilpirroles sustituidos novedosos y sus usos terapéutico y profiláctico. Trastornos tratados y/o prevenidos mediante el uso de estos compuestos incluyen trastornos inflamatorios, de emesis, ansiedad, psicosis, anorexia, trastornos cognitivos, abuso de fármacos y relacionados con SIDA.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Trastornos relacionados con FNT-α y p38

Las citosinas inflamatorias tales como FNT-α se producen por la activiad de cinasas. Dichas cinasas incluyen la proteina de union a fármacos antiinflamatoria supresora de citosina (CSBP)/p38 cinasa, una familia de cinasa de proteina activada por mitógeno (MAP) de proteina cinasas de serina-treonina. Las citosinas inflamatorias juegan un papel importante en un número de trastornos inflamatorios (1), trastornos neurodegenerativos (10) y trastornos relacionados con SIDA (11-14). Aunque se desconoce el mecanismo preciso de las cinasas tales como p38, se ha implicado a p38 tanto en la producción de FNT-α como en las respuestas de señalización

asociadas con el receptor de FNT-α (6).

La artritis es un ejemplo importante de un trastorno inflamatorio, y por lo tanto es el trastorno inflamatorio enfocado en la mayor parte en esta sección. La artritis afecta a millones de personas y puede ocurrir en cualquier articulación en el cuerpo humano. Sus síntomas varían desde dolor e inflamación ligeros en articulaciones afectadas, hasta dolor e inflamación severos y debilitantes. Aunque el dolor está asociado principalmente con adultos de edad avanzada, no está restringido a adultos.

La terapia de artritis reumatoide más común implica el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID's) para aliviar los síntomas. Sin embargo, a pesar del uso ampliamente distribuido de los NSAID's, muchos individuos no pueden tolerar las dosis necesarias para tratar el trastorno durante un periodo prolongado. Además, los NSAID's simplemente tratan los síntomas del trastorno sin afectar la causa fundamental.

Otros fármacos tales como metotrexato, sales de oro, D-penicilamina y prednisona con frecuencia se usan cuando los pacientes no responden a los NSAID's. Esos fármacos también tienen toxicidades significativas y su mecanismo de acción sigue siendo desconocido. Se ha mostrado que los anticuerpos monoclonales para FNT-α y antagonistas de receptor para interleucina 1β (IL-1β) reducen los síntomas de artritis reumatoide en pruebas clínicas con humano a pequeña escala (2).

Además de las terapias basadas en proteína, existen agentes de molécula pequeña que inhiben la producción de estas citosinas y han

asociadas con el receptor de FNT-α (6).

La artritis es un ejemplo importante de un trastorno inflamatorio, y por lo tanto es el trastorno inflamatorio enfocado en la mayor parte en esta sección. La artritis afecta a millones de personas y puede ocurrir en cualquier articulación en el cuerpo humano. Sus síntomas varían desde dolor e inflamación ligeros en articulaciones afectadas, hasta dolor e inflamación severos y debilitantes. Aunque el dolor está asociado principalmente con adultos de edad avanzada, no está restringido a adultos.

La terapia de artritis reumatoide más común implica el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID's) para aliviar los síntomas. Sin embargo, a pesar del uso ampliamente distribuido de los NSAID's, muchos individuos no pueden tolerar las dosis necesarias para tratar el trastorno durante un periodo prolongado. Además, los NSAID's simplemente tratan los síntomas del trastorno sin afectar la causa fundamental.

Otros fármacos tales como metotrexato, sales de oro, D-penicilamina y prednisona con frecuencia se usan cuando los pacientes no responden a los NSAID's. Esos fármacos también tienen toxicidades significativas y su mecanismo de acción sigue siendo desconocido. Se ha mostrado que los anticuerpos monoclonales para FNT-α y antagonistas de receptor para interleucina 1β (IL-1β) reducen los síntomas de artritis reumatoide en pruebas clínicas con humano a pequeña escala (7).

Además de las terapias basadas en proteína, existen agentes de molécula pequeña que inhiben la producción de estas citosinas y han

demostrado actividad en modelos de artritis reumatoide en animales (3). De estos agentes de molécula pequeña, SB 203580 ha probado ser efectivo en la reducción de la producción de FNT-α e IL-1β en líneas de células de monocitos humanos estimuladas por lipopolisacárido (LPS) con valores de CI_{50} de 50 a 100 nm (4).

Además de los resultados de pruebas *in vitro*, se ha mostrado que SB 203580 inhibe la producción de citosinas inflamatorias en ratas y ratones a valores de CI_{50} de 15 a 25 mg/kg (5). SB 203580 reduce la producción de citosinas inflamatorias al inhibir la actividad de CSBP/p38 cinasa a una CI_{50} de 200 nm (6). Debido a la actividad oral y potencia de SB 203580 en modelos animales, los investigadores han sugerido que un compuesto con dicho perfil de actividad tiene potencial como un tratamiento viable para artritis reumatoide (5).

Los piridilpirroles y sus análogos se han preparado como inhibidores de citosina y antagonistas de glucagon (7), y específicamente como inhibidores de IL-1β, FNT-α y otras citosinas. Los arilpirroles (8) y triarilpirroles (9) también se han preparado como inhibidores de citosina.

El papel de CSBP/p38 ha sido implicado recientemente en varios trastornos neurodegenerativos y relacionados con SIDA. Con respecto a los trastornos neurodegenerativos, se ha mostrado que p38 tiene un papel en la determinación de si una célula sobrevive o sufre muerte celular programada o apoptosis neuronal (10, 11).

También relacionado con SIDA, se ha mostrado que el virus de

demostrado actividad en modelos de artritis reumatoide en animales (3). De estos agentes de molécula pequeña, SB 203580 ha probado ser efectivo en la reducción de la producción de FNT-α e IL-1β en líneas de células de monocitos humanos estimuladas por lipopolisacárido (LPS) con valores de CI_{50} de 50 a 100 nm (4).

Además de los resultados de pruebas in vitro, se ha mostrado que SB 203580 inhibe la producción de citosinas inflamatorias en ratas y ratones a valores de CI_{50} de 15 a 25 mg/kg (5). SB 203580 reduce la producción de citosinas inflamatorias al inhibir la actividad de CSBP/p38 cinasa a una CI_{50} de 200 nm (6). Debido a la actividad oral y potencia de SB 203580 en modelos animales, los investigadores han sugerido que un compuesto con dicho perfil de actividad tiene potencial como un tratamiento viable para artritis reumatoide (5).

Los piridilpirroles y sus análogos se han preparado como inhibidores de citosina y antagonistas de glucagon (7), y específicamente como inhibidores de IL-1β, FNT-α y otras citosinas. Las arilpirroles (8) y tiazolilpirroles (9) también se han preparado como inhibidores de citosina.

El papel de CSBP/p38 ha sido implicado recientemente en varios trastornos neurodegenerativos y relacionados con SIDA. Con respecto a los trastornos neurodegenerativos, se ha mostrado que p38 tiene un papel en la determinación de si una célula sobrevive o sufre muerte celular programada o apoptosis neuronal (10, 11).

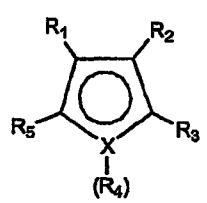
También relacionado con SIDA, se ha mostrado que al virus de

herpes asociado con sarcoma de Kaposi HHV8 codifica un receptor acoplado a proteína G que activa p38. Se ha propuesto que esta activación contribuye a tumorigénesis y angiogénesis que conduce a sarcoma de Kaposi (12).

Asociada con SIDA es la rápida activación de p38 inducida por infección de una línea de células T humanas $CCR5^+$ por SIV, lo que sugiere que p38 puede jugar un papel en la infección viral temprana (13). Además, los inhibidores de p38 han mostrado que bloquean la replicación de VIH *in vitro* de una manera que pueden ser independientes de FNT-α (14).

Ausencia de agentes clínicamente efectivos

El documento WO 00/33836 describe heterociclos de 5 miembros que se ha establecido que presentan actividad inhibidora contra las selectinas y están indicados en el tratamiento de enfermedades humanas que implican selectina, algunas de las cuales tienen la estructura



en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

El documento WO 95/00501 describe fenilheterociclos como inhibidores de ciclooxigenasa-2 que se establece que tienen la estructura

herpes asociado con sarcoma de Kaposi HHV8 codifica un receptor acoplado a proteína G que activa p38. Se ha propuesto que esta activación contribuye a tumorigénesis y angiogénesis que conduce a sarcoma de Kaposi (12).

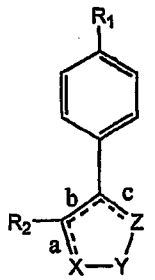
Asociada con SIDA es la rápida activación de p38 inducida por infección de una línea de células T humanas $CCR5^+$ por SIV, lo que sugiere que p38 puede jugar un papel en la infección viral temprana (13). Además, los inhibidores de p38 han mostrado que bloquean la replicación de VIH in vitro de una manera que pueden ser independientes de FNT-α (14).

Ausencia de agentes clínicamente efectivos

El documento WO 00/73836 describe heterociclos de 5 miembros que se ha establecido que presentan actividad inhibidora contra las selectinas y están indicados en el tratamiento de enfermedades humanas que implican selectina, algunas de las cuales tienen la estructura

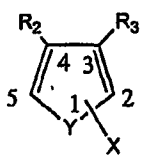
en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

El documento WO 95/00501 describe tenilheterociclos como inhibidores de ciclooxigenasa-2 que se establece que tienen la estructura



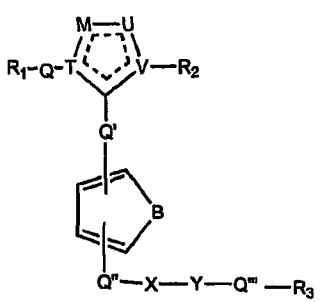
en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

El documento WO 94/15932 describe 3,4-diariltiofenos y análogos de los mismos que se establece que tienen uso como agentes antiinflamatorios, que tienen la estructura



en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

El documento WO 91/02730 describe anillos heterocíclicos de cinco miembros sustituidos que se establece que tiene la estructura



en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

El documento WO 94/15932 describe 3,4-diarilisoxazoles y análogos de los mismos que se establece que tienen uso como agentes antiinflamatorios, que tienen la estructura

en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

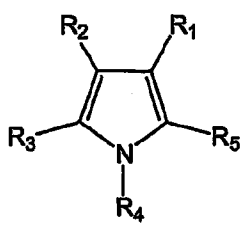
El documento WO 97/02730 describe anillos heterocíclicos de cinco miembros sustituidos que se establece que tiene la estructura

en donde los sustituyentes son como se describe en la referencia.

En general, la artritis –particularmente artritis reumatoide- y la gran cantidad de otros trastornos inflamatorios y relacionados con SIDA tienen todos ellos un gran peso sobre las personas afectadas. Existe una gran necesidad de agentes de molécula pequeña para tratar estos trastornos. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado dichos agentes ni se ha mostrado que sean clínicamente efectivos en humanos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto que tiene la estructura



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -N=CR'", -C(O)R', -C(O)NR'R", -NR'R", arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

En general, la artritis -particularmente artritis reumatoide- y la gran cantidad de otros trastornos inflamatorios y relacionados con SIDA tienen todos ellos un gran peso sobre las personas afectadas. Existe una gran necesidad de agentes de molécula pequeña para tratar estos trastornos. Sin embargo, hasta la fecha no se han identificado dichos agentes ni se ha mostrado que sean clínicamente efectivos en humanos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto que tiene la estructura

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de anilo opcionalmente sustituido y heteroanilo opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -N=CR'", -C(O)R', -C(O)NR'R", -NR'R", anilo opcionalmente sustituido, heteroanilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R', y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, anilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y –SiR'''R''''R''''' en donde R''', R'''' y R''''' son cada uno un alquilo de C_{1-5} de cadena recta o ramificada independiente, o R_3, R_4 y el –C-N- al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

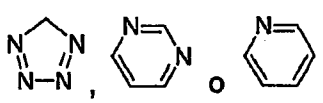
R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)OR', -C(O)NR'R", C(O)NHNHC(O)R_6, -SO_2NR'R", -C(O)R', -NR'R", nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4, R_5 y el –C-N- al cual R_4 y R_5 están conectados forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona de H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que

(1) R_1 y R_2 no son ambos fenilo opcionalmente sustituido;

(2) si cualquiera de R_1 o R_2 es fenilo opcionalmente sustituido o 3-tienilo, y el otro es



no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3$OH, -$(CH_2)_3$PH, -$(CH_2)_3$OMs, o -$(CH_2)_2$N$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$, y R_5 no es alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3$OH, -$(CH_2)_3$PH, -$(CH_2)_3$OMs, o -$(CH_2)_2$N$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$; y

(3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

Esta invención también provee una composición farmacéutica

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y $-SiR'''R''''R'''''$ en donde R''', R'''' y R''''' son cada uno un alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada independiente, o R_3, R_4 y el $-C-N-$ al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$, $C(O)NHNHC(O)R_6$, $-SO_2NR'R''$, $-C(O)R'$, $-NR'R''$, nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4, R_5 y el $-C-N-$ al cual R_4 y R_5 estan conectados forman un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona de H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que

(1) R_1 y R_2 no son ambos fenilo opcionalmente sustituido;

(2) si cualquiera de R_1 o R_2 es fenilo opcionalmente sustituido o 3-fenilo, y el otro es

no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_3PH$, $-(CH_2)_3OMs$, o $-(CH_2)_3N(CH_2)_3O(CH_2)_2$, y R_5 no es alquilo no sustituido, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_3PH$, $-(CH_2)_3OMs$, o $-(CH_2)_3N(CH_2)_3O(CH_2)_2$, y

(3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

Esta invención también provee una composición farmacéutica

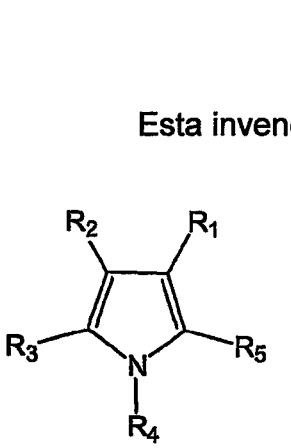
que comprende el presente compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además provee un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno mitigado al reducir la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

Finalmente, esta invención provee un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la presente composición farmacéutica ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,

que comprende el presente compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención además provee un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno mitigado al reducir la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

Finalmente, esta invención provee un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la presente composición farmacéutica ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención provee un compuesto que tiene la estructura

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido,

-N=CR'", -C(O)R', -C(O)NR'R", -NR'R", arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y –SiR'"R""R""" en donde R'", R"" y R""" son cada uno un alquilo de C_{1-5} de cadena recta o ramificada independiente, o R_3, R_4 y el –C-N- al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

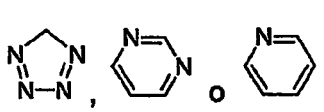
R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)OR', -C(O)NR'R", C(O)NHNHC(O)R_6, -SO_2NR'R", -C(O)R', -NR'R", nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4, R_5 y el –C-N- al cual R_4 y R_5 están conectados forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R_6 se selecciona de H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que

(1) R_1 y R_2 no son ambos fenilo opcionalmente sustituido;

(2) si cualquiera de R_1 o R_2 es fenilo opcionalmente sustituido o 3-tienilo, y el otro es



-R'-OR", -C(O)R', -C(O)NR'R", -NR'R", anillo opcionalmente sustituido, heteroanillo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, anillo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, anillo opcionalmente sustituido, heterocíclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y $-SiR'''R''''R'''''$ en donde R''', R'''' y R''''' son cada uno un alquilo de C_{1-5} de cadena recta o ramificada independiente, o R_4, R_4 y el -C-N- al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente sustituido, -C(O)OR', -C(O)NR'R", $C(O)NHNHC(O)R_6$, $-SO_2NR'R"$, -C(O)R', -NR'R", nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4, R_5 y el -C-N- al cual R_4 y R_5 están conectados forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, y

R_6 se selecciona de H, alquilo, anillo opcionalmente sustituido;

con la condición de que

(1) R_1 y R_2 no son ambos fenilo opcionalmente sustituido;

(2) al cualquiera de R_1 o R_2 es fenilo opcionalmente sustituido o 3-fenilo, y el otro es

no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3OH$, -$(CH_2)_3PH$, -$(CH_2)_3OMs$, o -$(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R_5 no es alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3OH$, -$(CH_2)_3PH$, -$(CH_2)_3OMs$, o -$(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$; y

(3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

Preferiblemente, R_1 es sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

Preferiblemente, R_2 es sustituido con uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro. Muy preferiblemente, R_2 es heteroarilo que tiene 1-3 N.

Preferiblemente, R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y –NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclo.

Preferiblemente, R_4 es hidrógeno o alquilo, Muy preferiblemente, R_4 es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R_5 se selecciona de alquilo, -C(O)OR', -C(O)NR'R", nitrilo y heterociclo. En particular, el alquilo preferido se selecciona de -$(CH_2)_n$OR', -$(CH_2)_n$NR'R"', -$(CH_2)_n$COOR' y -$(CH_2)_n$CONR'R"; el grupo NR'R" preferido es –NHCOR'; los heterociclos preferidos son isosteros de éster (v.gr., oxadiazol y similares, tales como derivados de 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol-3-ol, isoxazol-3-ol, imidazolidina-2,4-diona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-

no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_3PH$, $-(CH_2)_3OMs$, o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2O(CH_2)_2$, y R_4 no es alquilo no sustituido, $-(CH_2)_3OH$, $-(CH_2)_3PH$, $-(CH_2)_3OMs$, o $-(CH_2)_2N(CH_3)_2O(CH_2)_2$; y

(3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

Preferiblemente, R_1 es sustituido con uno o mas grupos seleccionados de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, anilamino sustituido, nitroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

Preferiblemente, R_2 es sustituido con uno o mas grupos seleccionados de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, anilamino sustituido, nitroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro. Muy preferiblemente, R_2 es heteroarilo que tiene 1-3 N

Preferiblemente, R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y $-NR'R''$, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclo.

Preferiblemente, R_4 es hidrógeno o alquilo. Muy preferiblemente, R_4 es hidrógeno o metilo.

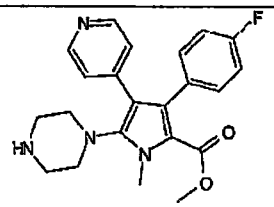
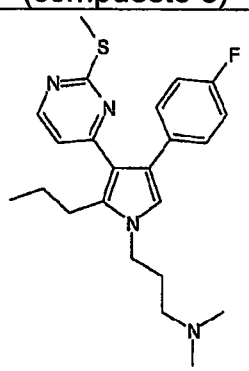
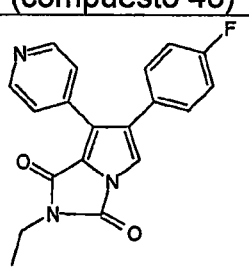
Preferiblemente, R_5 se selecciona de alquilo, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'R''$, nitrilo y heterociclo. En particular, el alquilo preferido se selecciona de $-(CH_2)_nOR'$, $-(CH_2)_nNR'R''$, $-(CH_2)_nCOOR'$ y $-(CH_2)_nCONR'R''$; el grupo $NR'R''$ preferido es $-NHCOR'$; los heterociclos preferidos son isoteros de éster (v.gr., oxadiazol y similares, tales como derivados de 1,2,4 triazol, 1,2,4-triazol-3-ol, isoxazol-3-ol, imidazolidina-2,4-diona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-

22
21

ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona, oxazol, [1,3,4]oxadiazol).

En una modalidad preferida, el compuesto se selecciona del grupo de compuestos mostrados en el cuadro 1.

CUADRO 1

No. de compuesto	Célula PBMC CI_{50} nM	Célula P38, 1 μM LJ	Enzima P38, CI_{50} nM	Ratón, 10 mg/kg % de inhibición 0.5 hr	Ratón, 10 mg/kg % de inhibición 2 hr
 (compuesto 8)	33		10000	73	
 (compuesto 48)	148			(-37)	
 (compuesto 31)	401			72	

ona, 4H-[1,2,4]triadiazol-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona, oxazol,

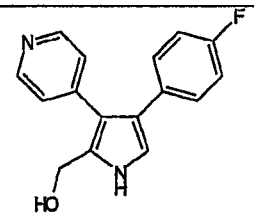
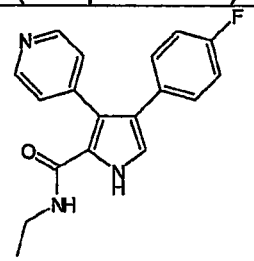
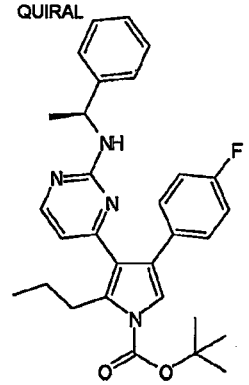
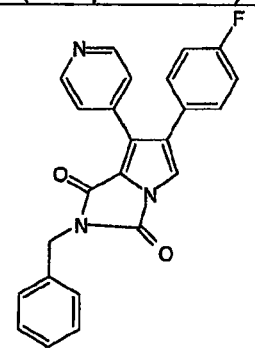
[1,2,4]oxadiazol).

En una modalidad preferida, el compuesto se selecciona del

grupo de compuestos mostrados en el cuadro 1.

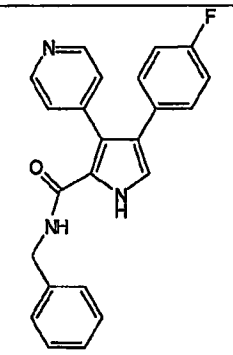
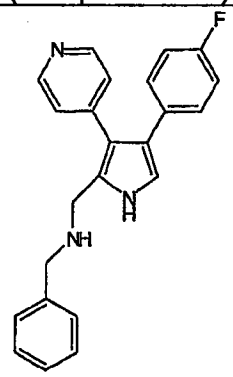
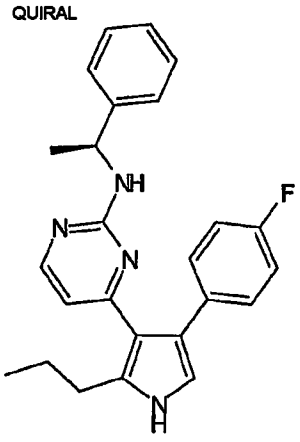
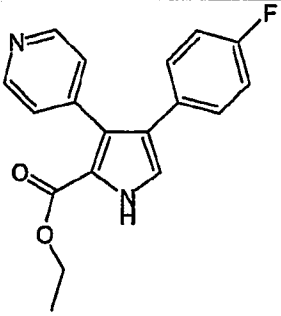
CUADRO 1

No. de compuesto	Celula PBMC CI_{50} nM	Celula P38, 1 µM LL	Enzima P38, CI_{50} nM	Ratón, 10 mg/kg % de inhibicion 0.5 hr	Raton, 10 mg/kg % de inhibicion 2 hr
(compuesto 8)	33		10000	73	
(compuesto 48)	148			(-37)	
(compuesto 31)	401			72	

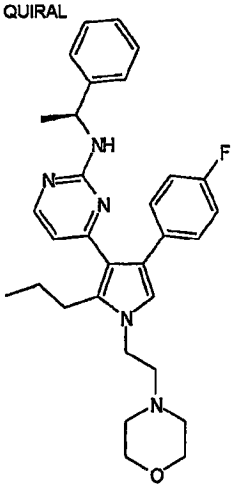
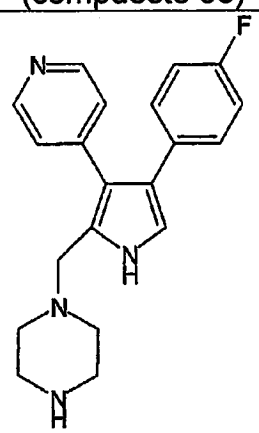
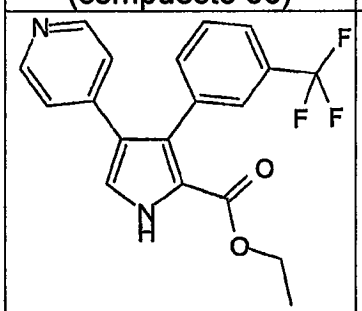
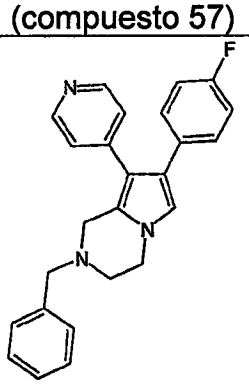
 (compuesto 26)	101			(-72)	
 (compuesto 32)	209			(-24)	
QUIRAL  (compuesto 49)				-79	
 (compuesto 50)	26		>10000	51	

(compuesto 50)	26	>10000	51		
(compuesto 49)			-79		
(compuesto 32)	209		(-24)		
(compuesto 29)	101		(-72)		

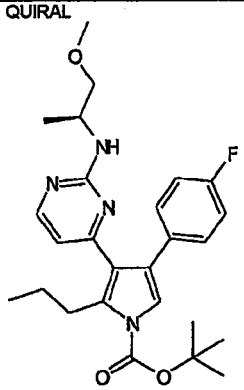
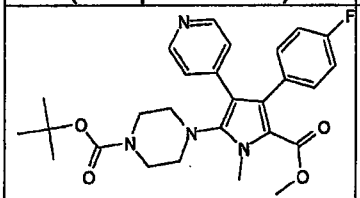
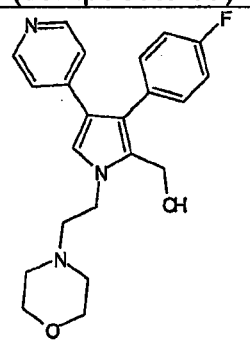
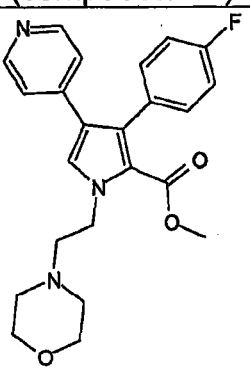
24
23

 (compuesto 51)	14		>10000	(-60)	
 (compuesto 52)	6				
QUIRAL  (compuesto 53)	10		1436	-19	
 (compuesto 54)	145		">10,000"		

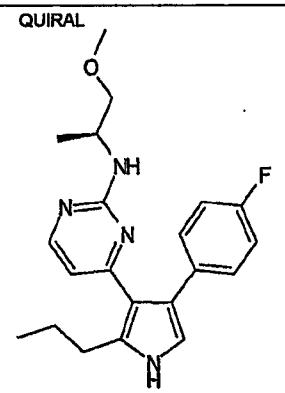
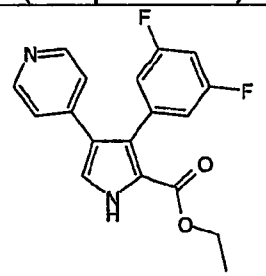
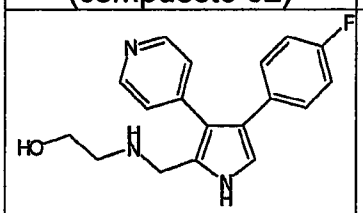
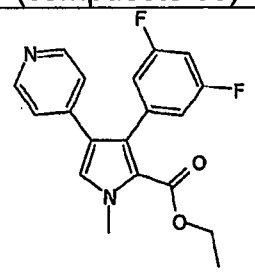
(compuesto 51)	14		>10000	(-50)	
(compuesto 52)	6				
(compuesto 53)	10		1436	-19	
(compuesto 54)	149		">10.000"		

QUIRAL  (compuesto 55)	4		~10,000	(-35)	
 (compuesto 56)	63		856	(-41)	
 (compuesto 57)	96			-8	
 (compuesto 29)	11		1662	-6	

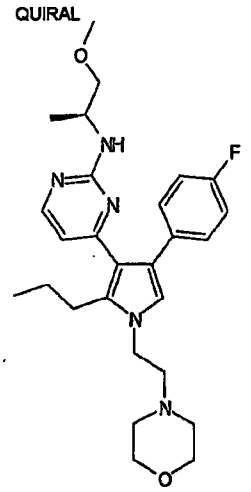
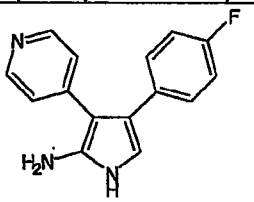
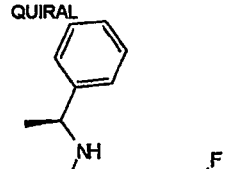
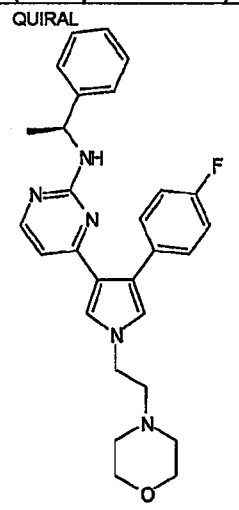
(compuesto 55)	4		>10.000	(-35)	
(compuesto 58)	63		855	(-41)	
(compuesto 57)	96			-8	
(compuesto 29)	11		1602	-6	

QUIRAL  (compuesto 58)	50		1347		
 (compuesto 8a)	4259	28			
 (compuesto 59)	277	4	16	-50	
 (compuesto 60)	10000	1			

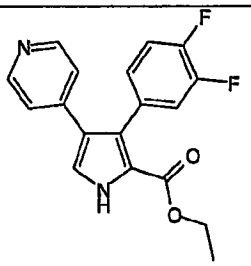
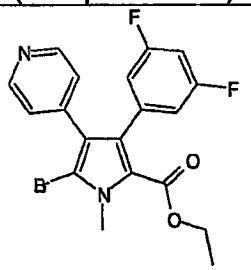
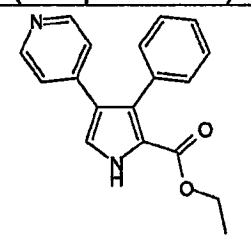
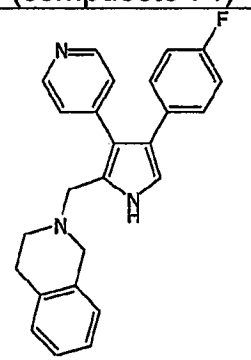
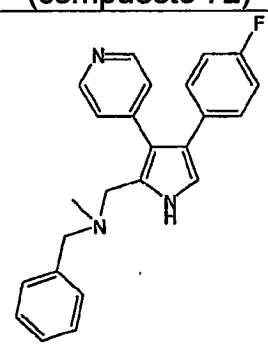
(compuesto 80)	10000	1			
(compuesto 89)	277	4	16	-50	
(compuesto 8a)	4259	28			
(compuesto 58)	60		1347		

 (compuesto 61)	86	91	5	(-35)	
 (compuesto 62)	114	0	3474	(-14)	
 (compuesto 63)	148	8	>2000		
 (compuesto 64)	33	7	8687	-31	

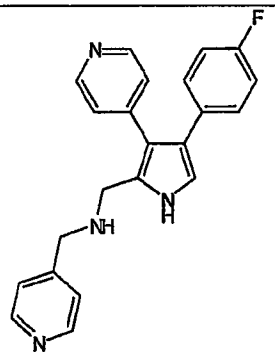
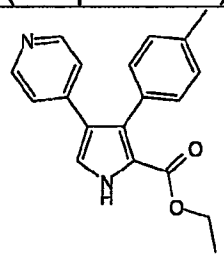
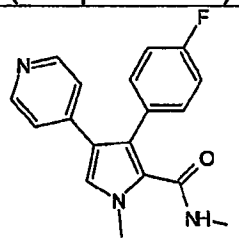
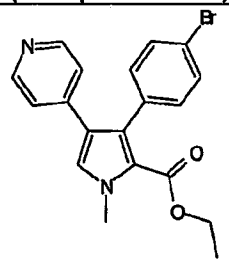
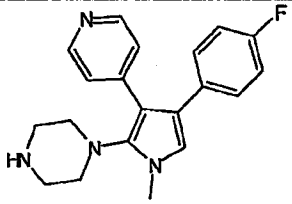
(compuesto 84)	33	7	8687	-31	
(compuesto 83)	148	8	>2000		
(compuesto 82)	114	8	3474	(-14)	
(compuesto 81)	88	91	5	(-35)	

 (compuesto 65)	1	102	21	-1	
 (compuesto 66)	905	6	905		
 (compuesto 67)	3	90	55		
 (compuesto 68)	4	83	7	-21	

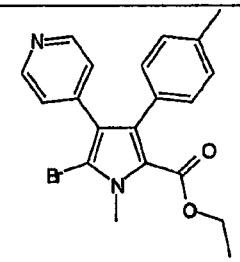
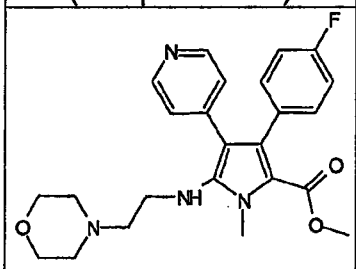
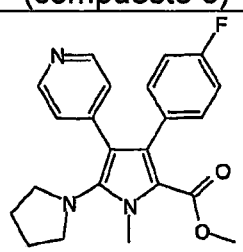
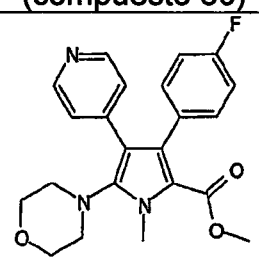
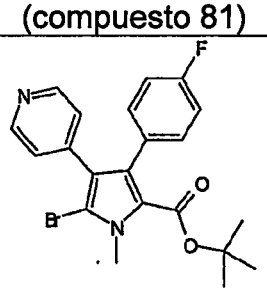
(compuesto 65)	4	102	21	-1		
(compuesto 66)	305	6	905			
(compuesto 67)	3	90	55			
(compuesto 68)	4	83	7	-21		

 (compuesto 69)	560	17	>10000	-32	
 (compuesto 70)	2721	12	>10000	-36	
 (compuesto 71)	149	9	572	58	
 (compuesto 72)	40	32	2000	63	
 (compuesto 73)	91	78		37	

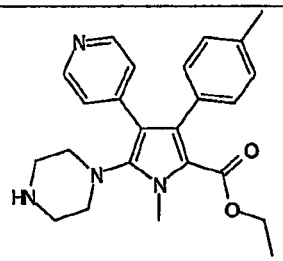
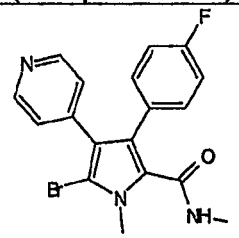
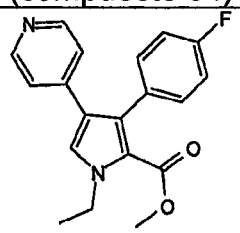
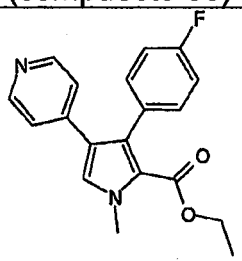
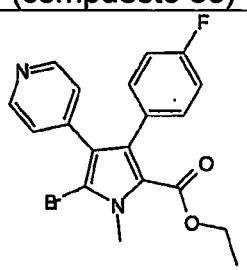
(compuesto 69)	560	17	>10000	-32	
(compuesto 70)	2721	12	>10000	-36	
(compuesto 71)	149	9	572	58	
(compuesto 72)	40	32	2000	63	
(compuesto 73)	91	78		37	

 (compuesto 74)	74	25	400	47	
 (compuesto 75)	136	42		-218	
 (compuesto 76)	1478	18		67	78
 (compuesto 77)	211	62			
 (compuesto 78)	15	61	2024	75	

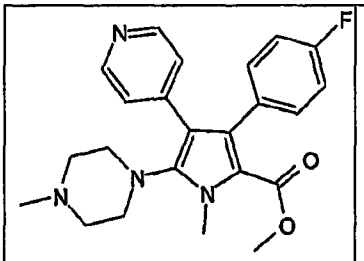
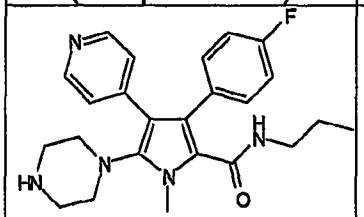
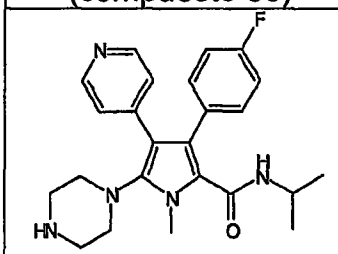
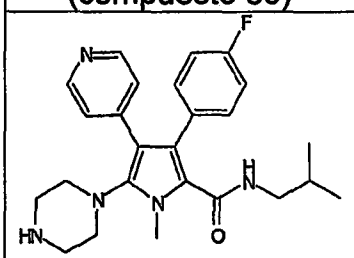
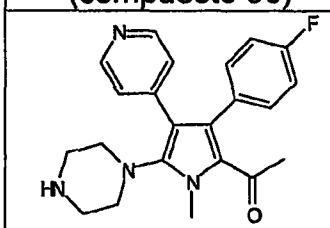
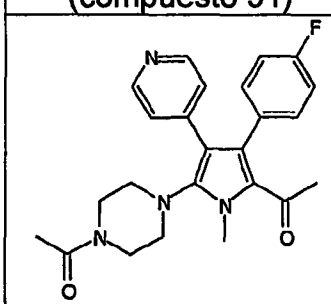
(compuesto 74)	74	25	400	47	
(compuesto 75)	136	42		-218	
(compuesto 76)	1478	18		67	78
(compuesto 77)	211	62			
(compuesto 78)	15	61	2024	75	

 (compuesto 79)	736	9		(-76)	
 (compuesto 5)	50	2	>10,000	44	
 (compuesto 80)	17	32	10,000	-38	
 (compuesto 81)	47	12	10,000	-41	
 (compuesto 82)	1890	8		-7	

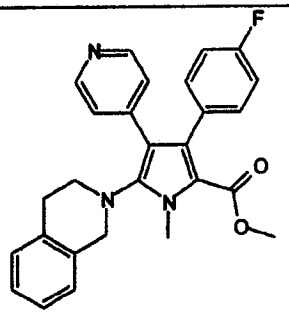
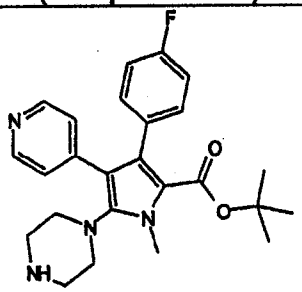
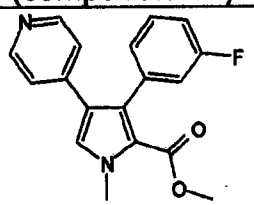
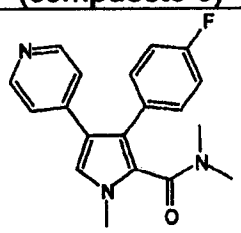
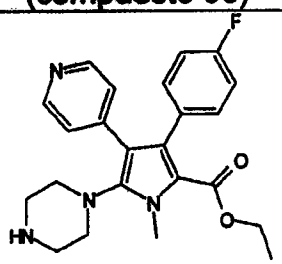
(compuesto 79)	736	9		(-76)	
(compuesto 5)	50	2	>10,000	44	
(compuesto 80)	17	32	10,000	-38	
(compuesto 81)	47	12	10,000	-41	
(compuesto 82)	1880	8		-7	

 (compuesto 83)	60	53	3939	79	
 (compuesto 84)	543	11	53		
 (compuesto 85)	108	4		53	
 (compuesto 86)	125	-2			
 (compuesto 87)	86	4			

(compuesto 83)	60	33	3939	79	
(compuesto 84)	543	11	53		
(compuesto 85)	108	4		53	
(compuesto 86)	125	-2			
(compuesto 87)	86	4			

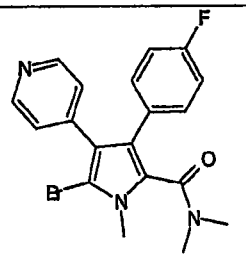
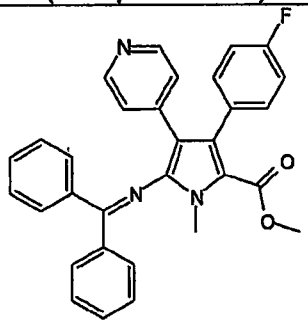
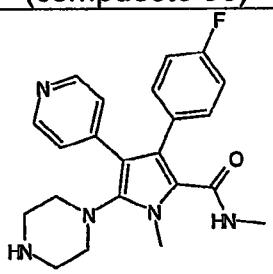
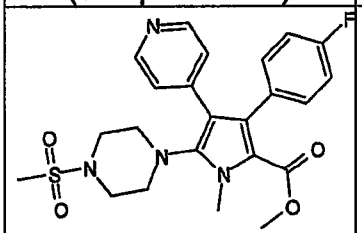
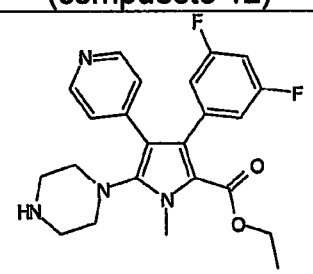
 (compuesto 10)	95	1	2000	89	
 (compuesto 88)	10000	7	10,000		
 (compuesto 89)		22			
 (compuesto 90)		15			
 (compuesto 91)	40	29	10,000	39	
 (compuesto 92)	43	6	2000	61	28

(compuesto 10)	95	1	2000	89	
(compuesto 88)	10000	7	10,000		
(compuesto 89)		22			
(compuesto 90)		15			
(compuesto 91)	40	29	10,000	39	
(compuesto 92)	43	8	2000	61	28

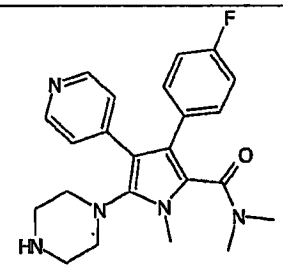
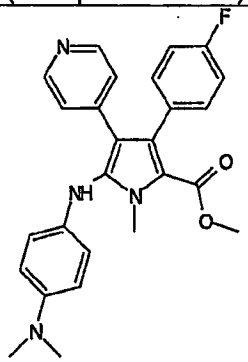
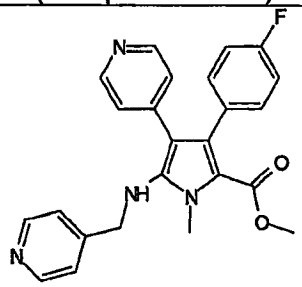
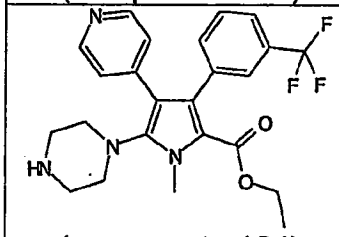
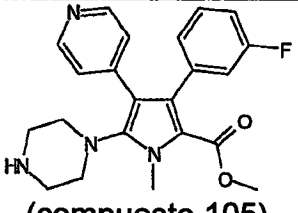
 (compuesto 93)	166	20	>10,000	32	
 (compuesto 94)	420	10		25	
 (compuesto 3)	64	18		52	47
 (compuesto 95)	1383	21		33	
 (compuesto 96)	16	22	>10,000	79	

(compuesto 93)	156	20	>10,000	32	
(compuesto 94)	429	10		25	
(compuesto 3)	64	18		52	47
(compuesto 95)	1383	21		33	
(compuesto 96)	16	22	>10,000	79	

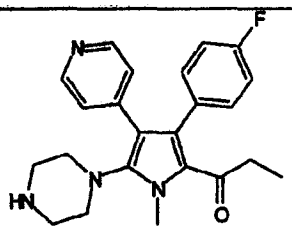
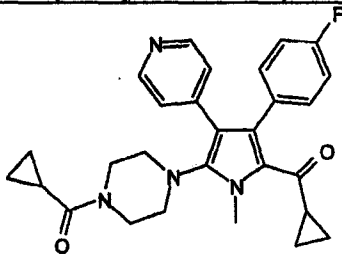
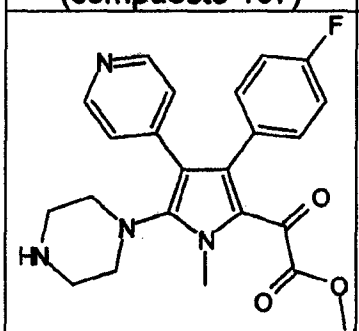
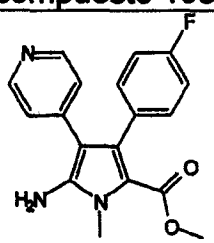
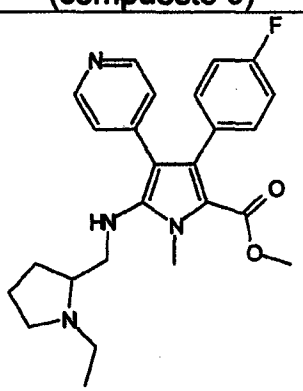
35
34

 (compuesto 97)	301	1		-41	
 (compuesto 98)	52	-2		-49	
 (compuesto 99)	106	7	>10,000	(-7)	
 (compuesto 12)	5861			-29	
 (compuesto 100)	93	12	>10,000	75	

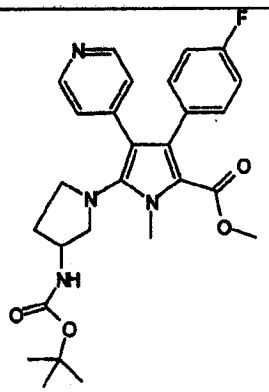
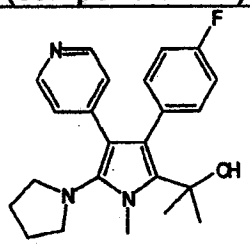
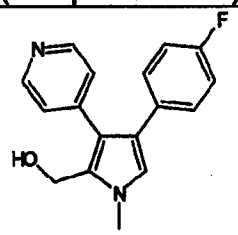
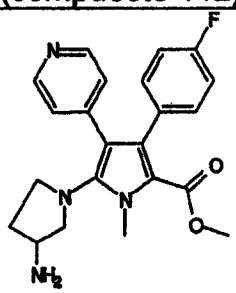
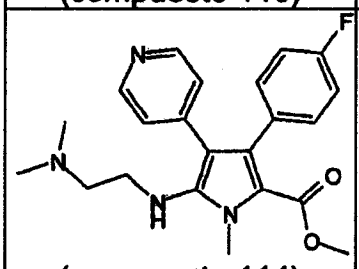
(compuesto 97)	301	1		-41	
(compuesto 98)	52	-2		-49	
(compuesto 99)	108	7	>10,000	(-7)	
(compuesto 12)	5991			-23	
(compuesto 100)	93	12	>10,000	75	

 (compuesto 101)	120	13	>10,000		
 (compuesto 102)	118	12	>10,000	15	
 (compuesto 103)	145	20	>10,000	-22	
 (compuesto 104)	21	11	>10,000	83	
 (compuesto 105)	69	31	>10,000	49	

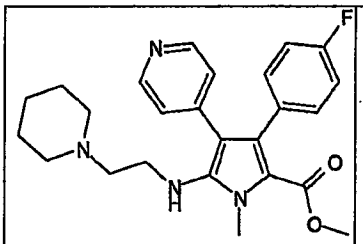
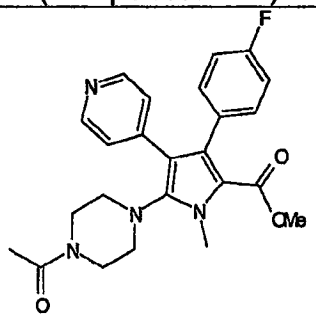
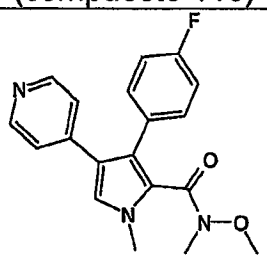
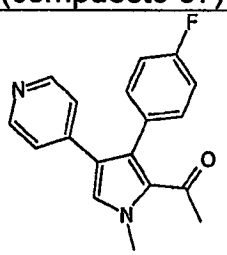
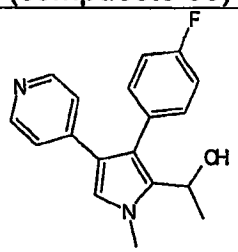
(compuesto 101)	120	13	>10,000		
(compuesto 102)	118	12	>10,000	15	
(compuesto 103)	145	20	>10,000	-22	
(compuesto 104)	21	11	>10,000	83	
(compuesto 105)	69	31	>10,000	49	

 (compuesto 106)	67	21	>10,000	32	
 (compuesto 107)	36	11	10,000		
 (compuesto 108)	28	15	10,000	52	
 (compuesto 9)	51	12	10,000	53.9	
 (compuesto 109)	7752		6178		

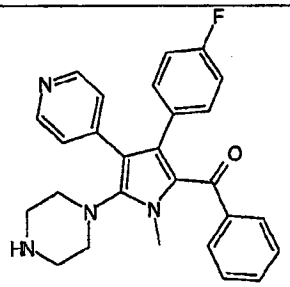
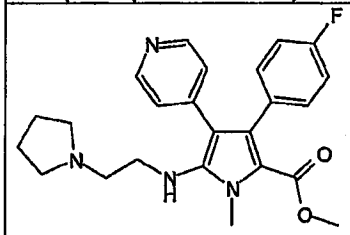
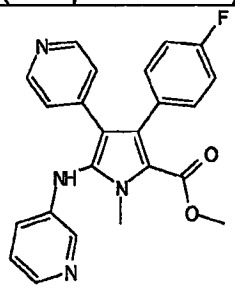
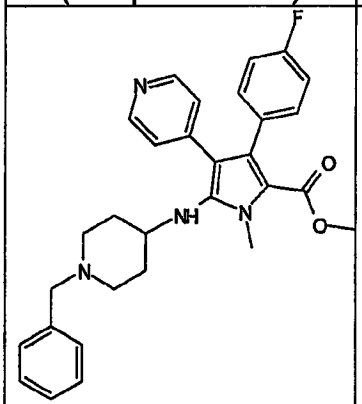
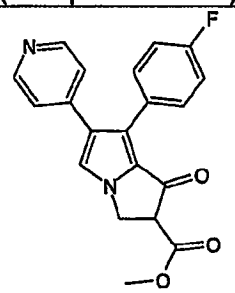
(compuesto 106)	67	21	>10,000	32	
(compuesto 107)	39	11	10,000		
(compuesto 108)	29	15	10,000	52	
(compuesto 9)	61	12	10,000	53.9	
(compuesto 109)	7752		6178		

 (compuesto 110)	1660				
 (compuesto 111)	192		2000	37.7	
 (compuesto 112)	169			65	
 (compuesto 113)	237			25	
 (compuesto 114)	98			(-43)	

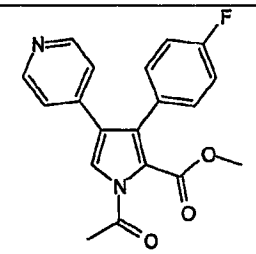
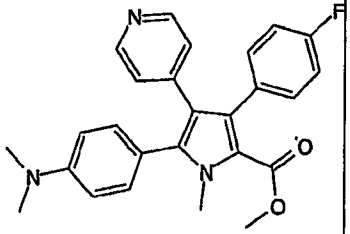
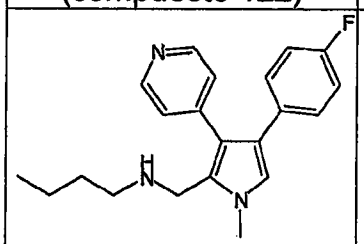
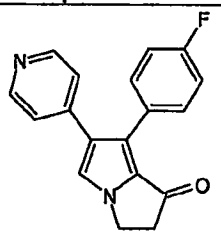
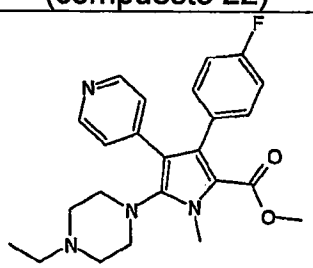
(compuesto 110)	1660					
(compuesto 111)	192		2000	37.7		
(compuesto 112)	169			65		
(compuesto 113)	237			25		
(compuesto 114)	98			(-43)		

 (compuesto 115)	92			(-36)	
 (compuesto 116)	1531			57	
 (compuesto 37)	5838				
 (compuesto 39)	597				
 (compuesto 40)	1452				

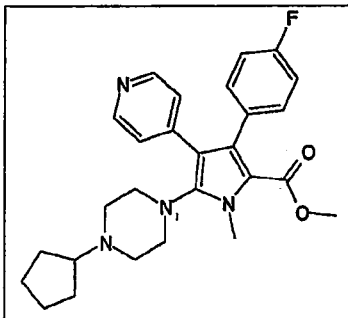
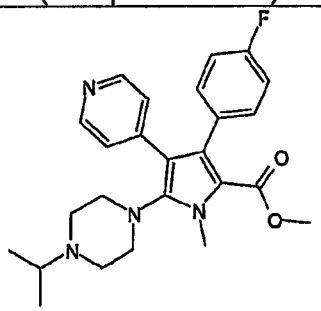
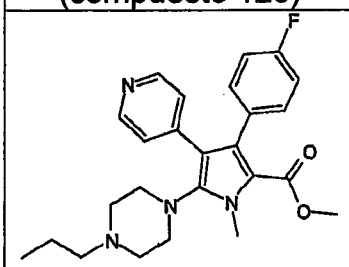
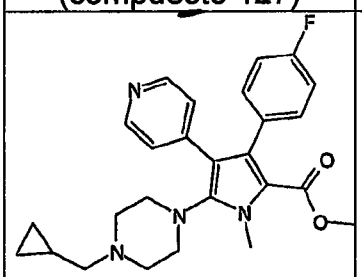
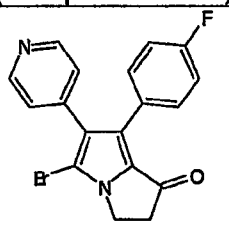
(compuesto 115)	92				(-36)	
(compuesto 116)	1631				57	
(compuesto 37)	5838					
(compuesto 39)	507					
(compuesto 40)	1452					

 (compuesto 117)	660				
 (compuesto 118)	1393				
 (compuesto 119)	57			-10.5	
 (compuesto 120)	1307				
 (compuesto 21)	29			44.7	

(compuesto 17)	660					
(compuesto 18)	1393					
(compuesto 19)	67	-10,5				
(compuesto 20)	1307					
(compuesto 21)	29	44,7				

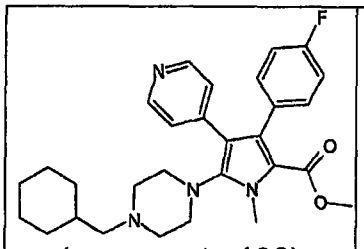
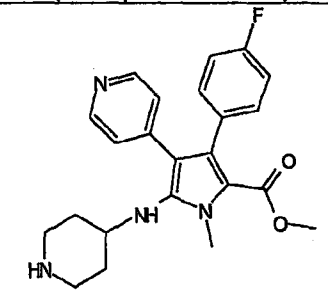
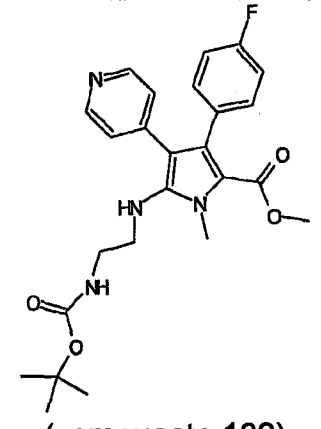
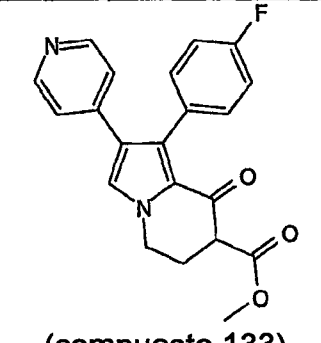
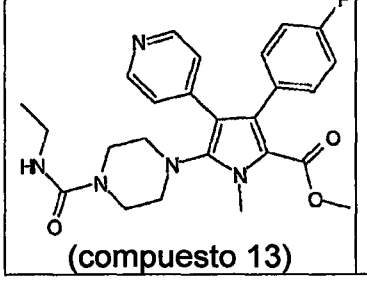
 (compuesto 121)	194			-32.1	
 (compuesto 122)	120			-22	
 (compuesto 123)	1085				
 (compuesto 22)	138			63	-3
 (compuesto 124)	135			67.8	

(compuesto 121)	194				-32.1
(compuesto 122)	120				-22
(compuesto 123)	1085				
(compuesto 22)	138			63	-3
(compuesto 124)	135			87.8	

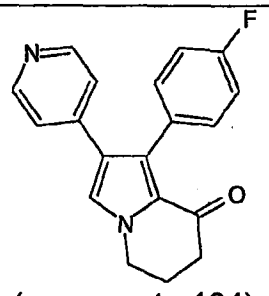
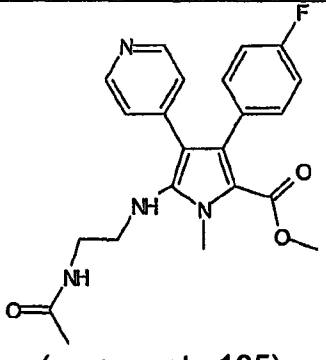
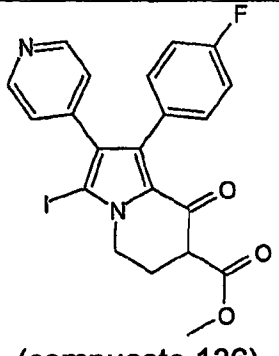
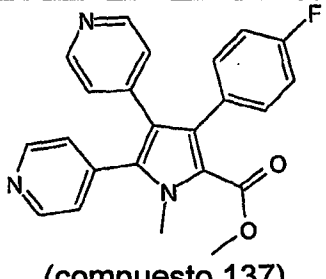
 (compuesto 125)	139			48.6	
 (compuesto 126)	1981				
 (compuesto 127)	901				
 (compuesto 128)	269			66.3	
 (compuesto 129)	819			31	

(compuesto 125)	739			48.8	
(compuesto 126)	1081				
(compuesto 127)	801				
(compuesto 128)	289			89.3	
(compuesto 129)	819			31	

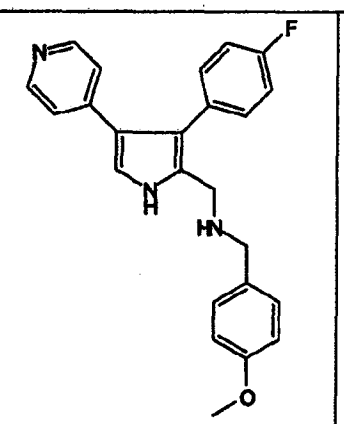
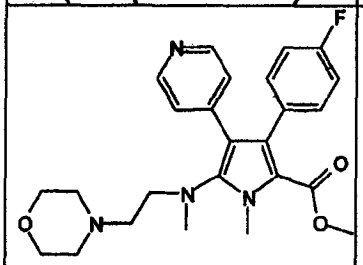
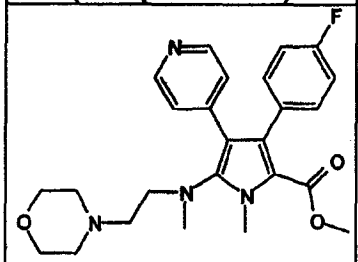
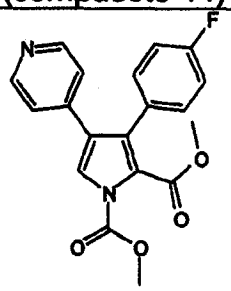
43
42

 (compuesto 130)	573				
 (compuesto 131)	315			7	
 (compuesto 132)	1635				
 (compuesto 133)	326			-9	
 (compuesto 13)	2922			-38	

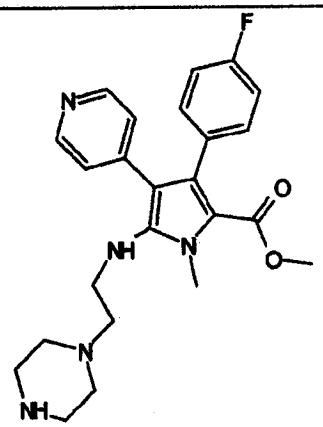
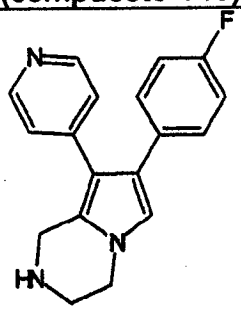
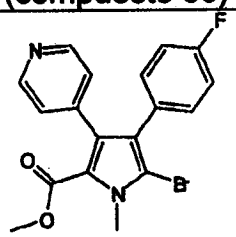
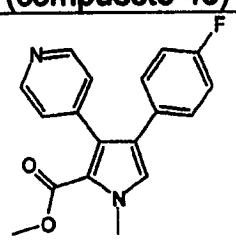
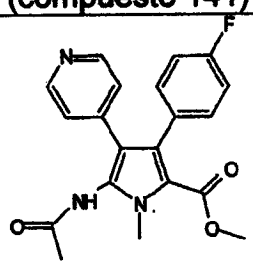
(compuesto 13)	2922			-33	
(compuesto 133)	329			-9	
(compuesto 132)	1635				
(compuesto 131)	315			7	
(compuesto 130)	573				

 (compuesto 134)	150			61	31
 (compuesto 135)	1689				
 (compuesto 136)				15	
 (compuesto 137)				51	

(compuesto 134)	150				61	31
(compuesto 135)	168					
(compuesto 136)					15	
(compuesto 137)					51	

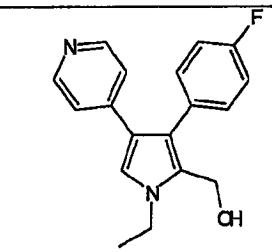
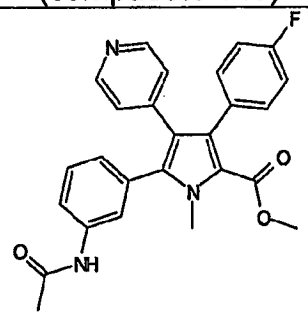
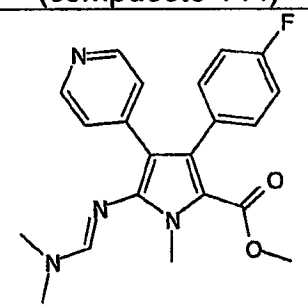
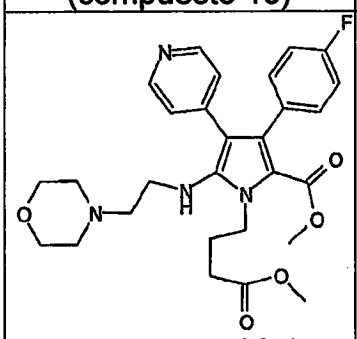
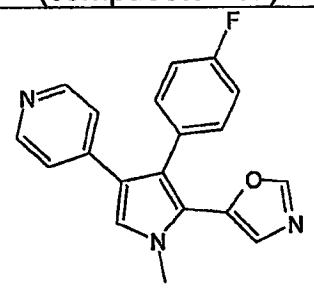
 (compuesto 138)	190			-30	
 (compuesto 11)				66	
 (compuesto 11)	38		>10000	78	
 (compuesto 139)	23			-22	

(compuesto 139)	23				-22	
(compuesto 11)	38		>10000		78	
(compuesto 11)					66	
(compuesto 139)	190				-30	

 (compuesto 140)				77	
 (compuesto 30)	208			71	
 (compuesto 43)	180			-6	
 (compuesto 141)	55			-56	
 (compuesto 142)	1493				

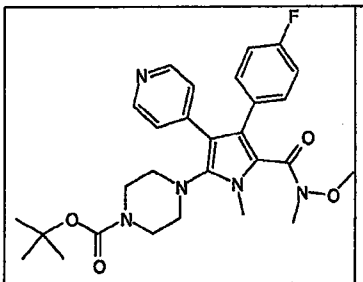
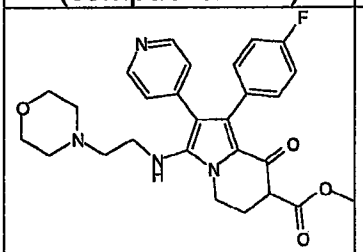
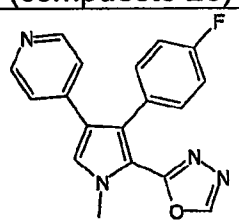
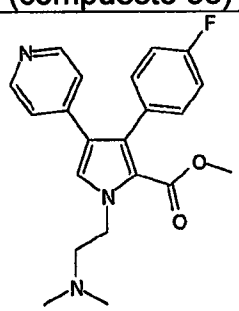
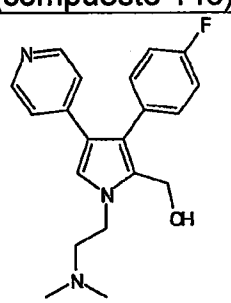
(compuesto 142)	1493				-56	
(compuesto 141)	55				-56	
(compuesto 43)	180				-5	
(compuesto 30)	208				71	
(compuesto 140)					77	

47
46

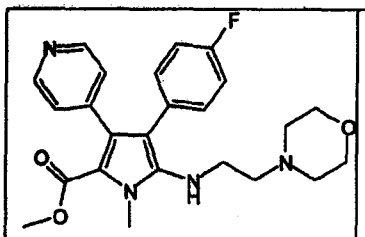
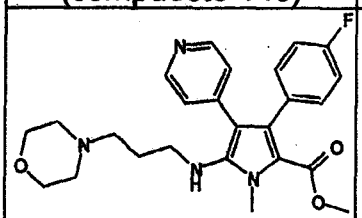
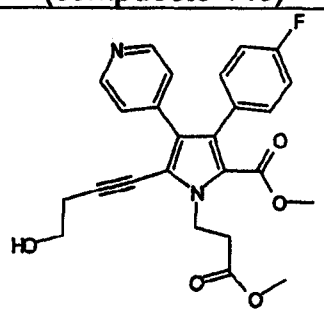
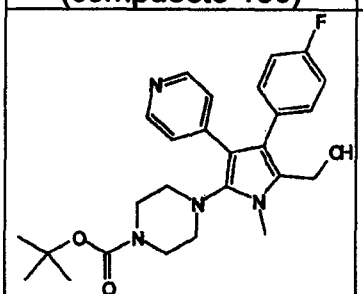
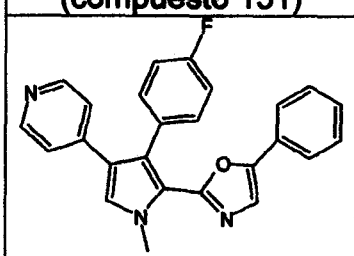
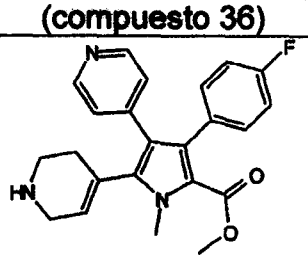
 (compuesto 143)	70			48	
 (compuesto 144)	2			59	
 (compuesto 15)	5			6	
 (compuesto 23a)	29				
 (compuesto 41)	59			53	

(compuesto 41)	59				53
(compuesto 23a)	29				
(compuesto 15)	5				8
(compuesto 144)	2				59
(compuesto 143)	70				48

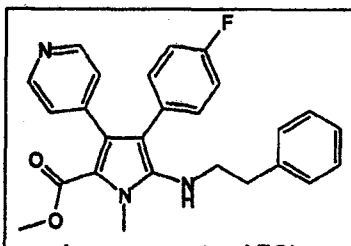
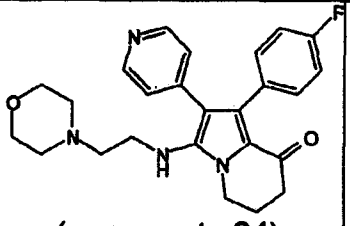
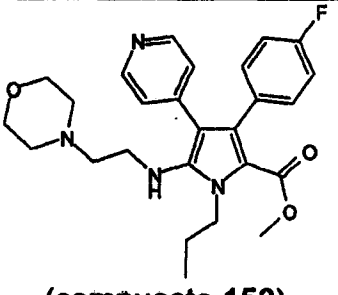
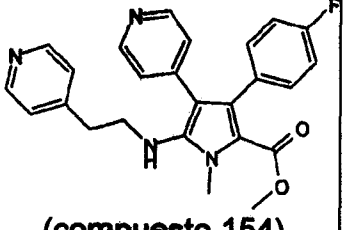
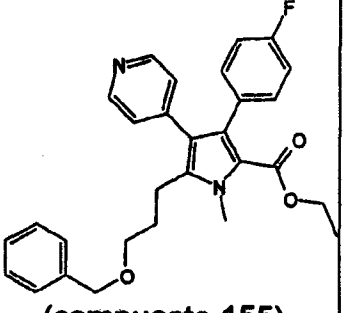
47

 (compuesto 145)	72			45	
 (compuesto 23)	77			71	
 (compuesto 35)	18			60	-1
 (compuesto 146)				-32	
 (compuesto 147)	852			20	

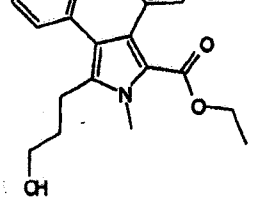
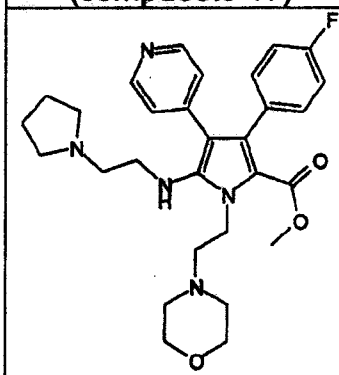
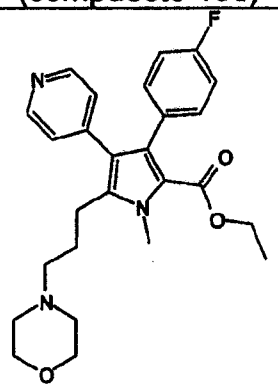
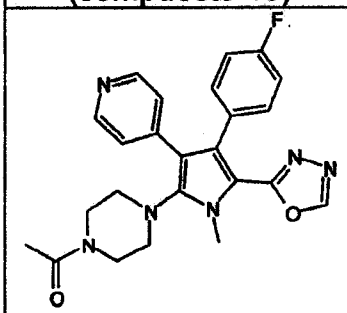
(compuesto 147)	852			20	
(compuesto 146)				32	
(compuesto 35)	18			60	-1
(compuesto 23)	77			74	
(compuesto 145)	72			45	

 (compuesto 148)	10000			91	
 (compuesto 149)				64	
 (compuesto 150)	5284				
 (compuesto 151)				83	
 (compuesto 36)	1030			81	35
 (compuesto 7)	72			96	

(compuesto 7)	72				98	
(compuesto 36)	1030				81	35
(compuesto 151)					83	
(compuesto 150)	5284					
(compuesto 149)					64	
(compuesto 148)	10000				91	

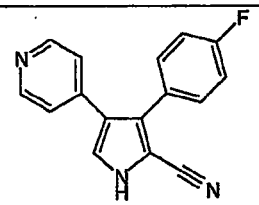
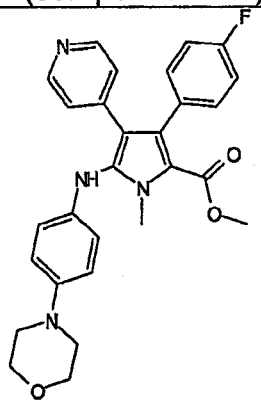
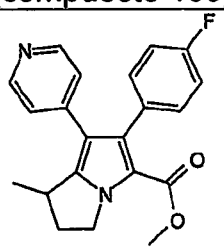
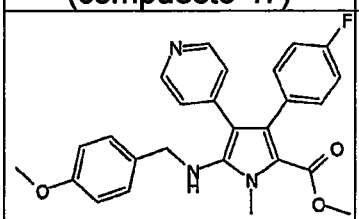
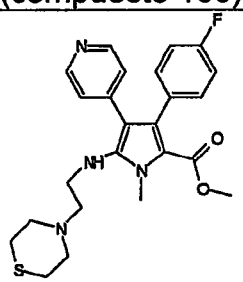
 (compuesto 152)	1022			58	
 (compuesto 24)	2559			51	
 (compuesto 153)	589				
 (compuesto 154)	145				
 (compuesto 155)	248			51	

(compuesto 152)	1022				58
(compuesto 24)	2559				51
(compuesto 153)	589				
(compuesto 154)	145				
(compuesto 155)	248				51

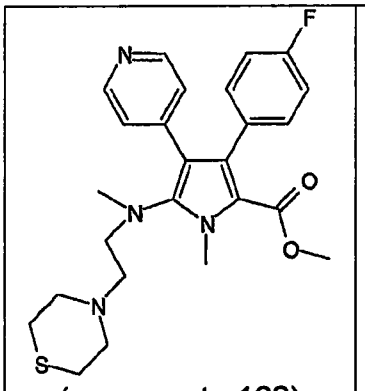
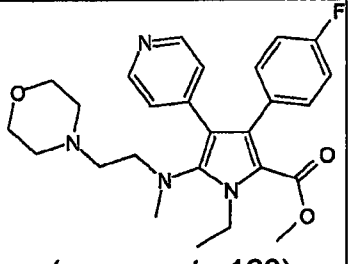
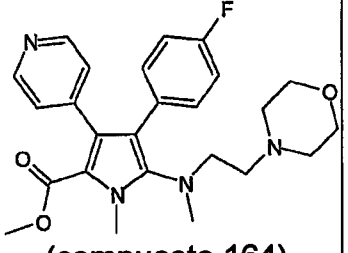
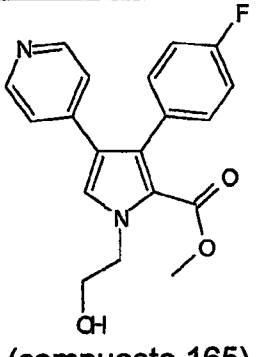
 (compuesto 17)	186				
 (compuesto 156)	969			23	
 (compuesto 19)	756			34	
 (compuesto 157)				19	

(compuesto 17)	186				
(compuesto 15b)	362			23	
(compuesto 19)	756			34	
(compuesto 15z)				19	

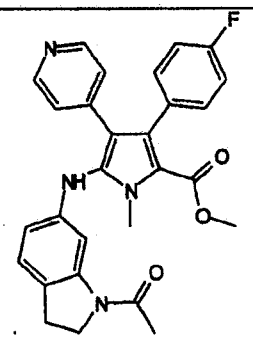
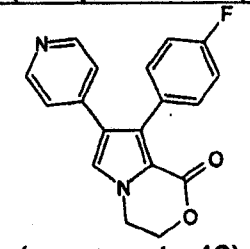
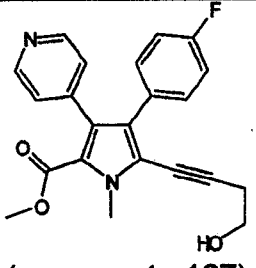
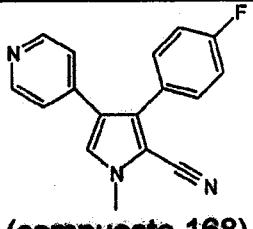
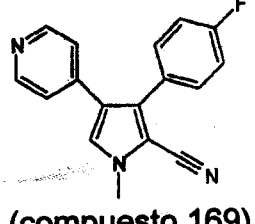
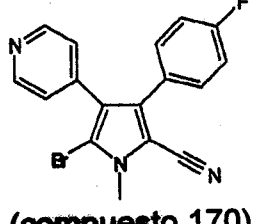
52
51

 (compuesto 158)	47				
 (compuesto 159)	1556			29	
 (compuesto 47)	208			67	52
 (compuesto 160)	42			79	-46
 (compuesto 161)	69				

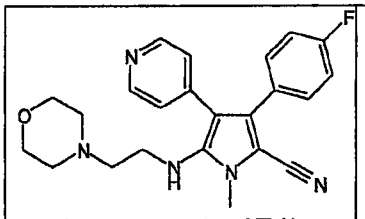
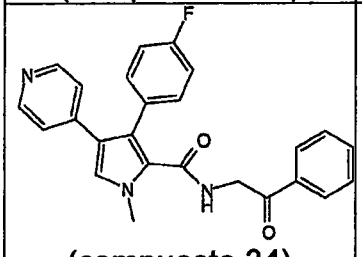
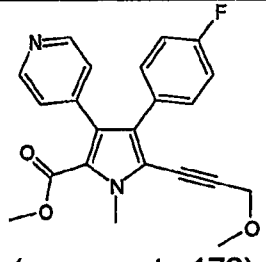
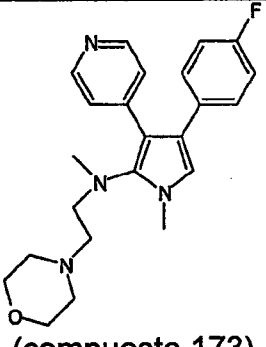
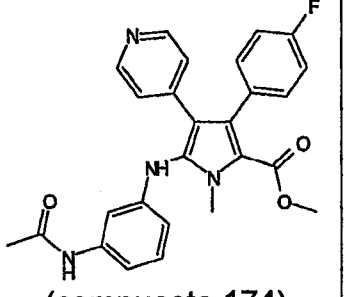
(compuesto 158)	47					
(compuesto 159)	1556			29		
(compuesto 47)	208			67	52	
(compuesto 160)	42			79	46	
(compuesto 161)	89					

 (compuesto 162)	183				
 (compuesto 163)	105			66	13
 (compuesto 164)	3514				
 (compuesto 165)	692				

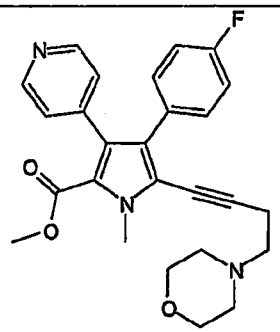
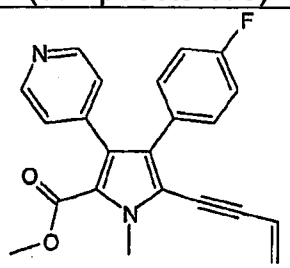
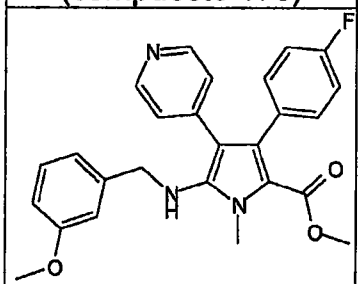
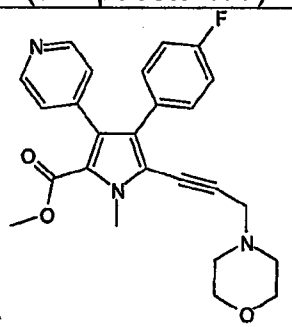
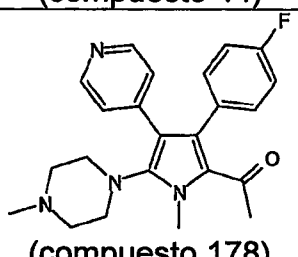
(compuesto 162)	183				
(compuesto 163)	105			66	13
(compuesto 164)	3514				
(compuesto 165)	892				

 (compuesto 166)	650				
 (compuesto 46)	160				
 (compuesto 167)	894			30	
 (compuesto 168)	171			67	-19
 (compuesto 169)					49
 (compuesto 170)	625			22	

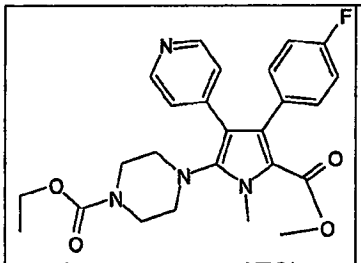
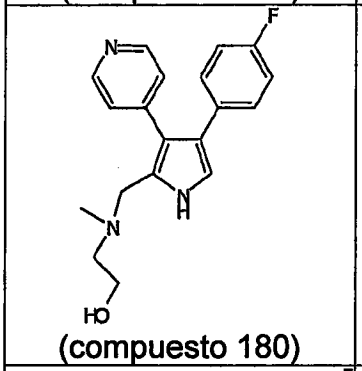
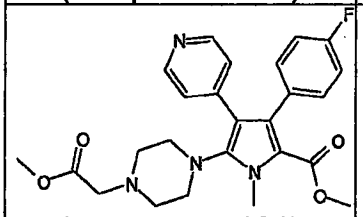
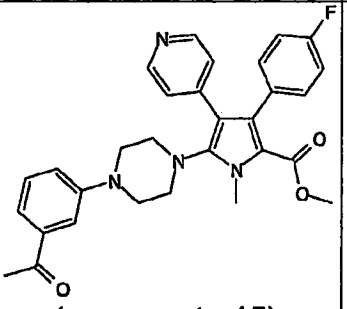
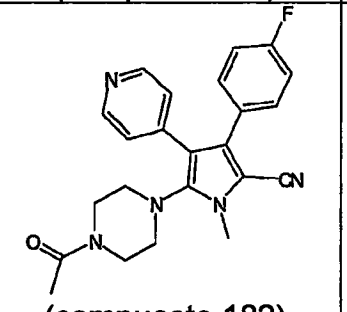
(compuesto 166)	850				
(compuesto 46)	160				
(compuesto 167)	864			39	
(compuesto 168)	174			07	-19
(compuesto 169)					-49
(compuesto 170)	625			22	

 (compuesto 171)	351				
 (compuesto 34)	157			81	37
 (compuesto 172)	443			-5	
 (compuesto 173)	117			65	-17
 (compuesto 174)	21				

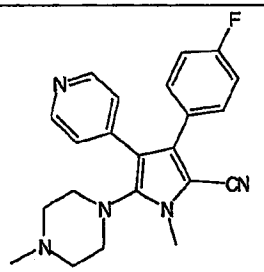
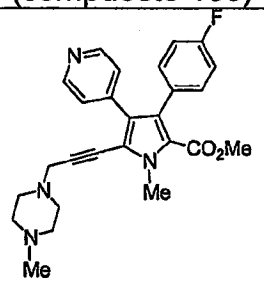
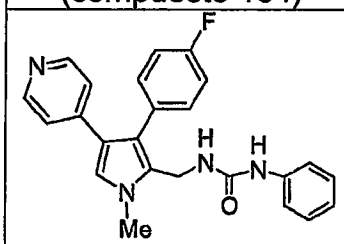
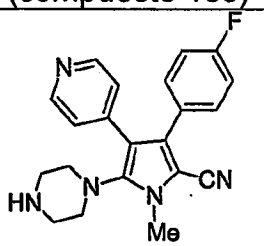
(compuesto 171)	351					
(compuesto 34)	197			81	37	
(compuesto 172)	443			-3		
(compuesto 173)	117			85	-17	
(compuesto 174)	21					

 (compuesto 175)	32				-4
 (compuesto 176)	34				-20
 (compuesto 177)	407				63
 (compuesto 44)	788				47
 (compuesto 178)	370				40

(compuesto 175)	82				-4
(compuesto 176)	34				-20
(compuesto 177)	407				63
(compuesto 44)	728				47
(compuesto 178)	370				40

 (compuesto 179)	30				8
 (compuesto 180)	3				-8
 (compuesto 181)	5				26
 (compuesto 15)	8				-21
 (compuesto 182)	154		2000		81

(compuesto 182)	154	2000			81	
(compuesto 15)	8				21	
(compuesto 181)	5				28	
(compuesto 180)	3				8	
(compuesto 179)	30				8	

 (compuesto 183)	80		2000		47
 (compuesto 184)	7.7				57
 (compuesto 185)	27				82
 (compuesto 186)	18				67

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

(compuesto 183)	80			2000		47
(compuesto 184)	77					57
(compuesto 185)	27					82
(compuesto 186)	18					67

Los presentes compuestos se pueden aislar y usar como bases libres. También, se pueden aislar y usar como sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen bromhídrico, yodhídrico, clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, lumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroetanosulfónico, bencensulfónico, oxálico, palmoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico y sacárico.

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

Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 M y preferiblemente 0.05 M de regulador de pH de fosfato o solución salina al 0.8%. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, etanol, soluciones alcohólica/acuosa, glicerol, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medio regulado en su pH. Los vehículos orales pueden ser elíxires, jarabes, cápsulas tabletas y similares. El vehículo sólido típico es una sustancia inerte tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, manitol y similares. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, aceites de Ringer y fijados lactolados. Vehículos intravenosos incluyen rellenadores fluidos y de nutrientes, rellenadores de electrolitos tales como aquellas bases sobre dextrosa de Ringer y similares. Los conservadores y otros aditivos también pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelatadores, gases inertes y similares. Todos los

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

Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 M y preferiblemente 0.05 M de regulador de pH de fosfato o solución salina al 0.8%. Dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, etanol, soluciones alcohólicas/acuosas, glicerol, emulsiones o suspensiones, incluyendo solución salina y medio regulado en su pH. Los vehículos orales pueden ser elixires, jarabes, cápsulas tabletas y similares. El vehículo sólido típico es una sustancia inerte tales como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, manitol y similares. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, aceites de Ringer y lípidos lactolados. Vehículos intravenosos incluyen rellenadores fluidos y de nutrientes, rellenadores de electrolitos tales como aquellas bases sobre dextrosa de Ringer y similares. Los conservadores y otros aditivos también pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelatadores, gases inertes y similares. Todos los

vehículos se pueden mezclar según sea necesario con desintegradores, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes y similares usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Esta invención además provee un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno mitigado por la reducción en la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

En una modalidad, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En otra modalidad, el trastorno es un trastorno relacionado con SIDA. Ejemplos de trastornos tratables por la presente composición farmacéutica incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, inflamación alérgica, trastorno periodontal, trastorno intestinal inflamatorio, choque séptico, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, caquexia, fibrosis pulmonar, miastenia grave, enfermedad de Crohn, hepatitis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis aguda, rechazo de aloinjerto, gliobastoma, alopecia areta, psoriasis, isquemia, insuficiencia cardiaca congestiva, restenosis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, nefritis, síndrome de Guillain-Barre, miocarditis viral, replicación de VIH, agotamiento de células T en infección de VIH, déficits cognitivos inducidos por inflamación neuronal, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, dolor neuropático, demencia por VIH y enfermedad de Alzheimer. En la modalidad preferida, el trastorno es artritis reumatoide.

vehículos se pueden mezclar según sea necesario con desintegradores, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes y similares usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Esta invención además provee un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno mitigado por la reducción en la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una dosis terapéuticamente efectiva de la presente composición farmacéutica.

En una modalidad, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En otra modalidad, el trastorno es un trastorno relacionado con SIDA. Ejemplos de trastornos tratables por la presente composición farmacéutica incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, inflamación alérgica, trastorno periodontal, trastorno intestinal inflamatorio, choque séptico, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, caquexia, fibrosis pulmonar, miastenia grave, enfermedad de Crohn, hepatitis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis aguda, rechazo de aloinjerto, glioblastoma, alopecia areta, psoriasis, lepra, insuficiencia cardíaca congestiva, restenosis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, nefritis, síndrome de Guillain-Barre, miocarditis viral, replicación de VIH, agotamiento de células T en infección de VIH, defectos cognitivos inducidos por inflamación neuronal, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, dolor neuropático, demencia por VIH y enfermedad de Alzheimer. En la modalidad preferida el trastorno es artritis reumatoide.

Como se usa aquí, el término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal artificialmente modificado que tiene un trastorno mitigado al reducir la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas. En la modalidad preferida, el sujeto es un humano.

Como se usa aquí, "células apropiadas" incluyen, a manera de ejemplo, células que secretan o son capaces de secretar FNT-α, y células en donde p38 ha sido activada. Ejemplos específicos de células apropiadas incluyen, sin limitación monocitos, macrófagos, linfocitos T, fibrolastos, células dendríticas, células de Langerhans y células de Kuppfer y células astrogliales.

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

Como se usa aquí, una "dosis terapéuticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para detener, revertir o reducir la progresión de un trastorno. Una "dosis profilácticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, mitigar y/o retardar el inicio del trastorno. Se

Como se usa aquí, el término "sujeto" incluye, sin limitación, cualquier animal o animal artificialmente modificado que tiene un trastorno mediado al reducir la producción de FNT-α y/o actividad de p38 en células apropiadas. En la modalidad preferida, el sujeto es un humano.

Como se usa aquí, "células apropiadas" incluyen, a manera de ejemplo, células que secretan o son capaces de secretar FNT-α, y células en donde p38 ha sido activada. Ejemplos específicos de células apropiadas incluyen, sin limitación monocitos, macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células dendríticas, células de Langerhans y células de Kupffer y células astrogliales.

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

Como se usa aquí, una "dosis terapéuticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para detener, revertir o reducir la progresión de un trastorno. Una "dosis profilácticamente efectiva" de una composición farmacéutica es una cantidad suficiente para prevenir un trastorno, es decir, eliminar, mitigar y/o retardar el inicio del trastorno. Se

conocen métodos en la técnica para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica. La dosis efectiva para administrar la composición farmacéutica a un humano, por ejemplo, se puede determinar matemáticamente a partir de los resultados de estudios con animales.

En una modalidad, la dosis terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de la presente composición farmacéutica. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. Muy específicamente, en una modalidad, las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diario. En otra modalidad, la dosis oral varía de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, y en una modalidad adicional, de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg diariamente. En otra modalidad, la dosis de infusión varía de aproximadamente 1.0 μg/kg/min a aproximadamente 10 mg/kg/min de inhibidor, mezclada con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía de aproximadamente algunos minutos a aproximadamente algunos días. En una modalidad adicional, para administración tópica, el presente compuesto se puede combinar con un vehículo farmacéutico a una relación de fármaco/vehículo de

conocen métodos en la técnica para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica. La dosis efectiva para administrar la composición farmacéutica a un humano, por ejemplo, se puede determinar matemáticamente a partir de los resultados de estudios con animales.

En una modalidad, la dosis terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de la presente composición farmacéutica. En otra modalidad, la dosis terapéuticamente y/o profilácticamente efectiva es una dosis suficiente para suministrar de aproximadamente 0.05 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. Muy específicamente, en una modalidad, las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg diario. En otra modalidad, la dosis oral varía de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, y en una modalidad adicional, de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg diariamente. En otra modalidad, la dosis de infusión varía de aproximadamente 1.0 µg/kg/min a aproximadamente 10 mg/kg/min de inhibidor, mezclada con un vehículo farmacéutico durante un periodo que varía de aproximadamente algunos minutos a aproximadamente algunos días. En una modalidad adicional, para administración tópica, el presente compuesto se puede combinar con un vehículo farmacéutico a una relación de fármaco/vehículo de

aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1.

Esta invención provee además un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la presente composición farmacéutica, ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto. En una modalidad preferida, el evento es una picadura de insecto o una mordedura de un animal.

Como se usa aquí, los siguientes términos químicos tendrán los significados como se expone en los siguientes párrafos: "independientemente", cuando está en referencia a sustituyentes químicos, significará que cuando existe más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes;

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

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

aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1.

Esta invención provee además un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la presente composición farmacéutica, ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto. En una modalidad preferida, el evento es una picadura de insecto o una mordedura de un animal.

Como se usa aquí, los siguientes términos químicos tendrán los significados como se expone en los siguientes párrafos.

"Independientemente", cuando esta en referencia a sustituyentes químicos, significará que cuando existe más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

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

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

"Halógeno" o "halo" significará flór, cloro, bromo o yodo; "PH" o "Ph" significará fenilo;"Ac" significará acilo; "Bn" significará bencilo; "Me" significará metilo.

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

"Arilo" o "Ar," usado solo o como parte de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico que incluye pero no se limita a fenilo, 1- o 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede ser sustituido por remplazo independientemente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C_1-C_8, alcoxilo de C_1-C_8, alquiltio de C_1-C_8, alquilo de C_1-C_8-amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, (mono-, di-, tri-, y per-) halógeno-alquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilo de C_1-C_8-CO-O-, alquilo de C_1-C_8-CO-NH- o carboxamida. Radicales arilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares."Ph" o "PH" denota fenilo.

Ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, "heteroarilo" se refiere a un radical cíclico, completamente insaturado que

"Halógeno" o "halo" significará flor, cloro, bromo o yodo; "Ph" o "Ph" significará fenilo; "Ac" significará acilo; "Bn" significará bencilo; "Me" significará metilo.

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

"Arilo" o "Ar" usado solo o como parte de un grupo sustituyente, es un radical aromático carbocíclico que incluye pero no se limita a fenilo, 1- o 2-naftilo y similares. El radical aromático carbocíclico puede ser sustituido por reemplazo independientemente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C_1-C_8, alcoxilo de C_1-C_8, alquiltio de C_1-C_8, alquilo de C_1-C_8-amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, (mono-, di-, tri-, y per-) halógeno-alquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilo de C_1-C_8-CO-O-, alquilo de C_1-C_8-CO-NH-, o carboxamida. Radicales arilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, bencilo, benzoiloxifenilo, carboetoxifenilo, acetilfenilo, etoxifenilo, fenoxifenilo, hidroxifenilo, carboxifenilo, trifluorometilfenilo, metoxietilfenilo, acetamidofenilo, tolilo, xililo, dimetilcarbamilfenilo y similares. "Ph" o "PH" denota fenilo.

Ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, "heterocarilo" se refiere a un radical cíclico, completamente insaturado que

tiene de cinco a diez átomos de anillo, de los cuales un átomo de anillo se selecciona de S, O y N; 0-2 átomos de anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono. El radical puede ser unido al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de anillo. Grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, oxadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isotiazolilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, N-oxo-piridilo, 1-dioxotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, N-óxido de quinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, indazolilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, o furo[2,3-b]piridinilo), imidazopiridinilo (tales como imidazo[4,5-b]piridinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo), naftiridinilo, ftalazinilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y furilo. El grupo heteroarilo puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C_1-C_8, alcoxilo de C_1-C_8, alquiltio de C_1-C_8, alquilo de C_1-C_8-amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, (mono-, di-, tri-, y per-)halógeno-alquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilo de C_1-C_8-CO-O-, alquilo de C_1-C_8-CO-NH- o carboxamida. Heteroarilo puede ser sustituido con mono-oxo para dar

tiene de cinco a diez átomos de anillo, de los cuales un átomo de anillo se selecciona de S, O y N; 0-2 átomos de anillo son heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono. El radical puede ser unido al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de anillo. Grupos heteroarilo ilustrativos incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoxazolilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, N-oxo-piridilo, 1-dioxotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, N-óxido de quinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, indazolilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pteridinilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), imidazopiridinilo (tales como imidazo[1,5-b]piridinilo o imidazo[4,5-c]piridinilo), naftiridinilo, triazinilo, purinilo, pteridinilo, quinazolinilo, tienofurilo, tienopirrolilo, tienotienilo y furilo. El grupo heteroarilo puede ser sustituido por reemplazo independiente de 1 a 5 de los átomos de hidrógeno en el mismo con halógeno, OH, CN, mercapto, nitro, amino, alquilo de C_1-C_8, alcoxilo de C_1-C_8, alquiltio de C_1-C_8, alquilo de C_1-C_8-amino, di(alquilo de C_1-C_8)amino, (mono-, di-, tri-, y per-)halógeno-alquilo, formilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilo de C_1-C_8-CO-O-, alquilo de C_1-C_8-CO-NH- o carboxamida. Heteroarilo puede ser sustituido con mono-oxo para dar

por ejemplo una 4-oxo-1H-quinolina.

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

Grupos heterocíclicos, monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo; oxetanilo; pirazolinilo; imidazolinilo; imidazolidinilo; oxazolilo; oxazolidinilo; isoxazolinilo; tiazolidinilo; isotiazolidinilo; tetrahidrofurilo; piperidinilo; piperazinilo; 2-oxopiperazinilo; 2-oxopiperidinilo; 2-oxopirrolidinilo; 4-piperidonilo; tetrahidropiranilo; tetrahidrotiopiranilo; tetrahidrotiopiranilsulfona; morfolinilo; tiomorfolinilo; sulfóxido de tiomorfolinilo; tiomorfolinilsulfona; 1,3-dioxolano; dioxanilo; tietanilo; tiiranilo; y similares. Grupos heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo; tetrahidroisoquinolinilo; dihidroisoindolilo; dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo); dihidrobenzofurilo; dihidrobenzotienilo;

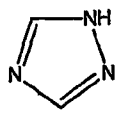
por ejemplo una 4-oxo-1H-quinolina.

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

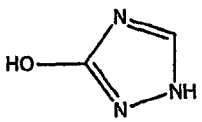
Grupos heterocíclicos, monocíclicos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 4-piperidonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranilsulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano, dioxanilo, tietanilo, tiranilo, y similares. Grupos heterocíclicos bicíclicos ilustrativos incluyen quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo,

dihidrobenzotiopiranilo; dihidrobenzotiopiranilsulfona; dihidrobenzopiranilo; indolinilo; isocromanilo; isoindolinilo; piperonilo; tetrahidroquinolinilo; y similares.

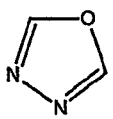
Preferiblemente, los heterociclos se seleccionan de los siguientes grupos:



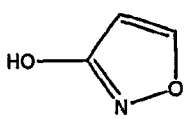
1,2,4-triazol



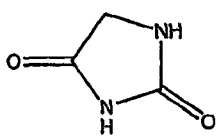
1,2,4-triazol-3-ol



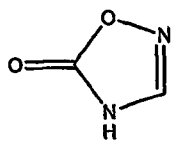
[1,3,4]oxadiazol



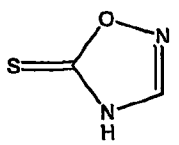
isoxazol-3-ol



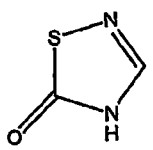
imidazolidin-2,4-diona



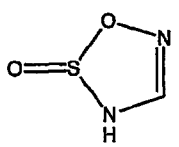
4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



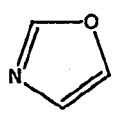
4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona



4*H*-[1,2,4]tiadiazol-5-ona



2-óxido de 3*H*-[1,2,3,5]oxatiadiazol

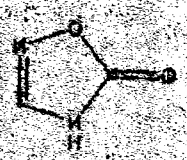


Oxazol

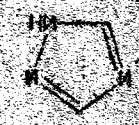
El arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclo sustituido

dihidrobenzotiopiranilo; dihidrobenzotiopiranilsulfona; dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, piperonilo, tetrahidroquinolinilo, y similares.

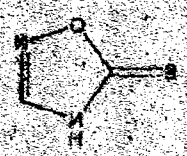
Preferiblemente, los heterociclos se seleccionan de los siguientes grupos:



4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

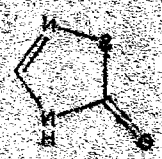


1,2,4-triazol

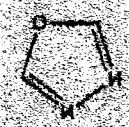


4H-[1,2,4]oxadiazol-5-uopa

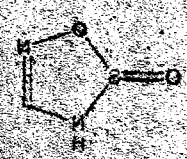
1,2,4-triazol-3-ol



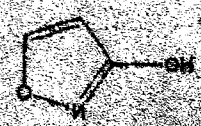
4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona



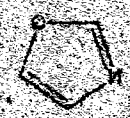
[1,3,4]oxadiazol



2-óxido de 3H-[1,3,3,5]oxatiadiazol



imidazolidin-2,4-diona



Oxazol

El anio sustituido, heteroanilo sustituido y heterociclo sustituido

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

Los números designados de átomos de carbono (v.gr., C_{1-8}) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una porción alquilo o cicloalquilo o a la porción alquilo de un sustituyente más grande en el cual el alquilo aparece como su raíz de prefijo.

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

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

también pueden ser sustituidos con un segundo anillo sustituido, un segundo heterocíclico sustituido o un segundo heterociclo sustituido para dar, por ejemplo, 4-piraz-1-il-fenilo o 4-piridin-2-il-fenilo.

Los números designados de átomos de carbono (v.gr., C_{1-8}) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en una porción anillo o cicloanillo o a la porción anillo de un sustituyente más grande en el cual el anillo aparece como su raíz de prefijo.

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

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

también se pretende que sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

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

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos químicos tendrán los significados expuestos en este párrafo: "independientemente", cuando está en referencia a sustituyentes químicos, significará que cuando más de un sustituyente existe, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes, "TCA" significará ácido tricloroacético; "FCS" significará suero de ternera fetal; y "RPMI" significará el medio del

también se pretende que sean abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos químicos tendrán los significados expuestos en este párrafo: "independientemente", cuando esté en referencia a sustituyentes químicos, significará que cuando más de un sustituyente existe, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes, "TCA" significará ácido tricloroacético; "FCC" significará suero de ternera fetal; y "RPMI" significará el medio del

Roswell Park Memorial Institute (Sigma cat # R0833) ;"DMF" significará *N,N*-dimetilformamida ;"THF" significará tetrahidrofurano; y "TBAF" significará fluoruro de tetrabutilamonio.

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

Detalles experimentales

Esquemas 1-10, en donde

R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo-C(O)R', alquilo-C(NOH)R', alquilo-C(O)NR'R", alquilo-NR'R", CF_2H, CF_3, alquilo-arilo, alquilo-heterociclo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y

R_8 se selecciona de $NHNHC(O)R_7$, NR'R"

muestra la síntesis de compuestos IA a IPP de la presente

Roswell Park Memorial Institute (Sigma cat # R0233), "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "THF" significará tetrahidrofurano; y "TBAF" significará fluoruro de tetrabutilamonio.

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

Detalles experimentales

Esquemas 1-10, en donde

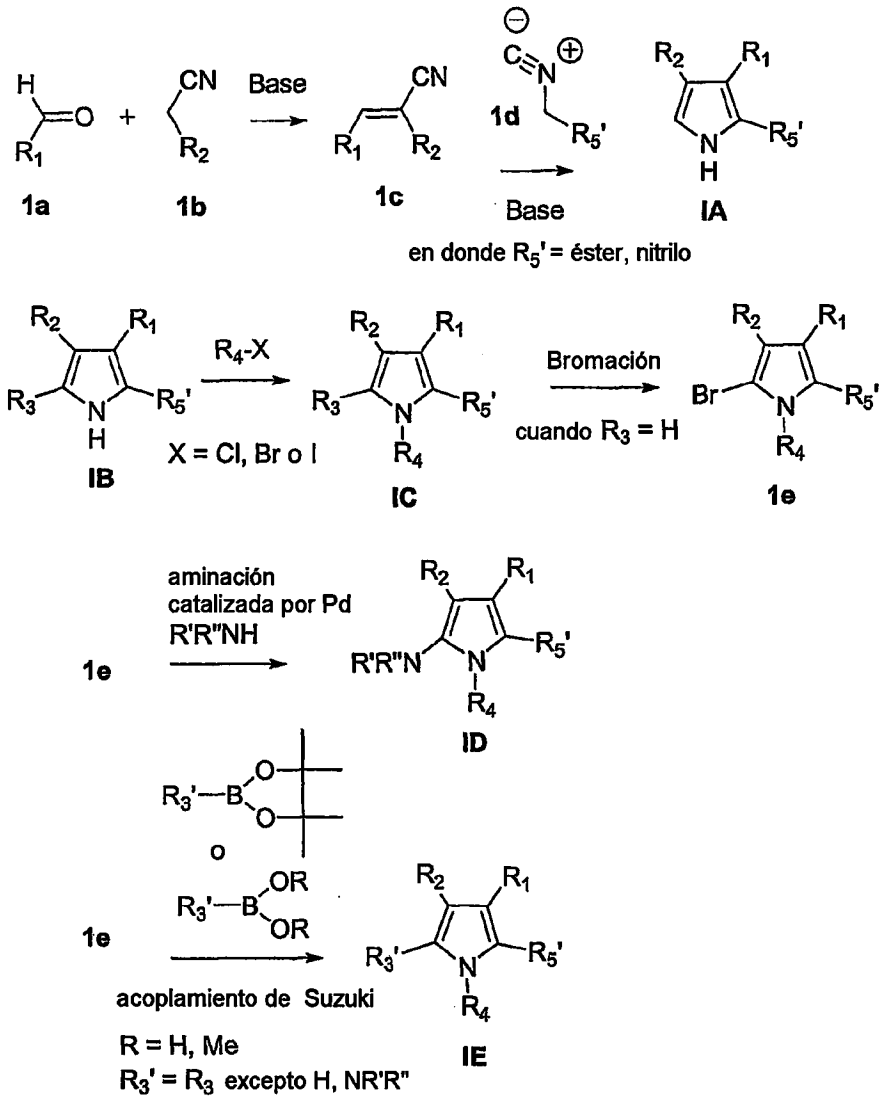
R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo-C(O)R', alquilo-C(NOH)R', alquilo-C(O)NR'R", alquilo-NR'R", CF_2H, CF_3, alquilo-arilo, alquilo-heterociclo, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y

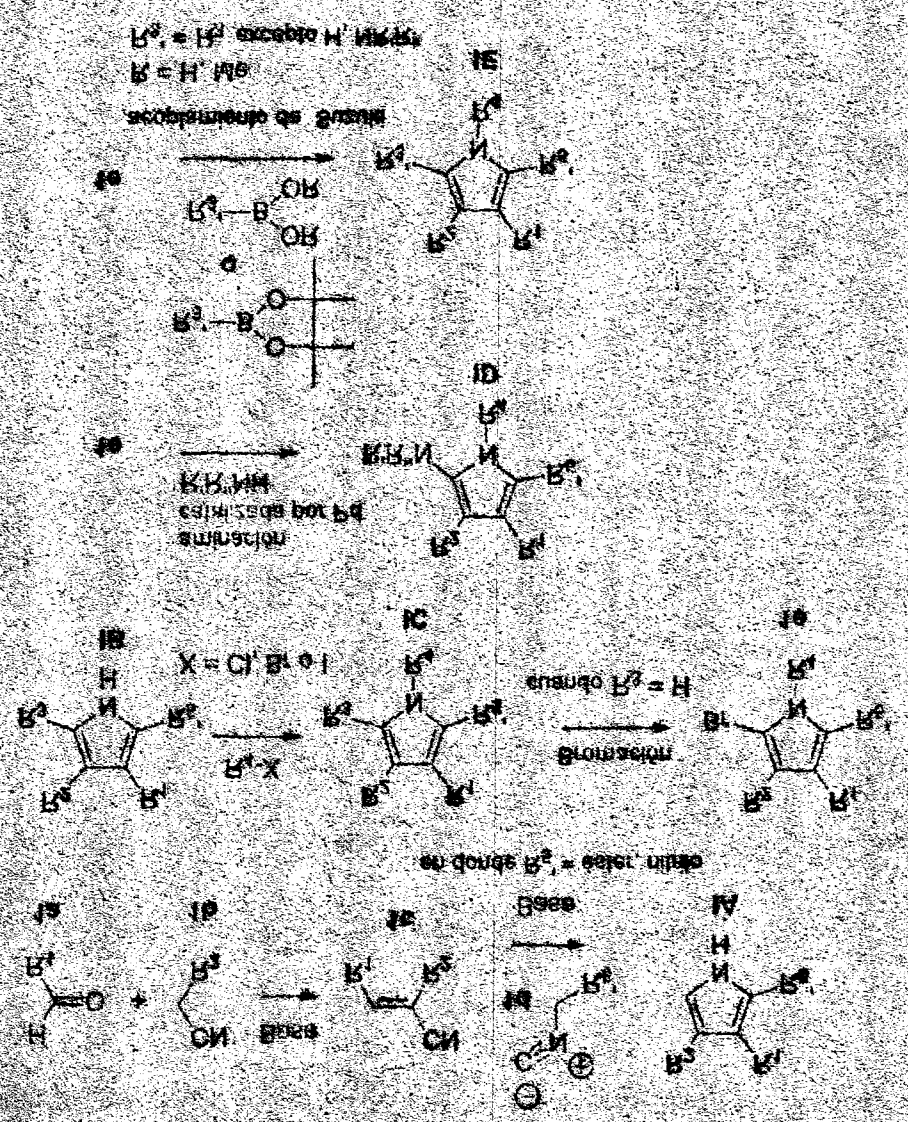
R_6 se selecciona de NHNHC(O)R', NR'R"

muestra la síntesis de compuestos IA a IFP de la presente

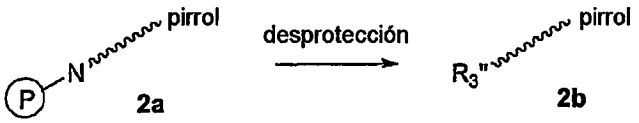
invención.

ESQUEMA 1

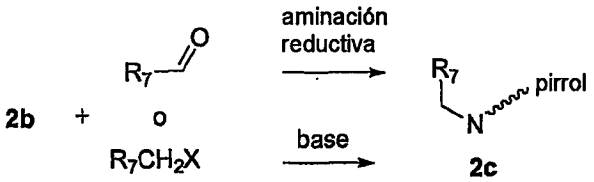


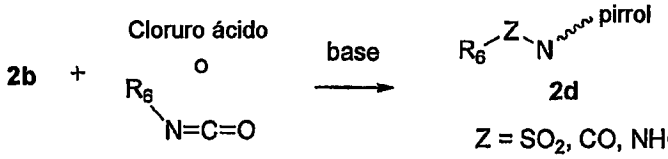


ESQUEMA 2

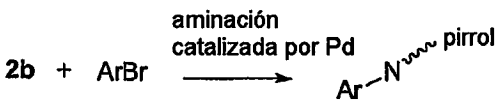


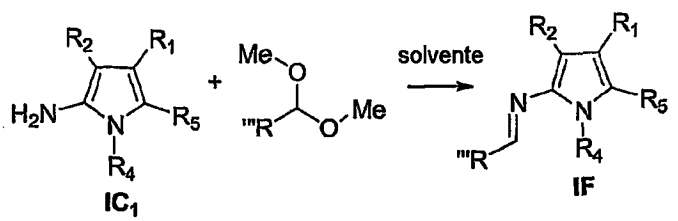
(P) = cbz, boc, bencilo, Ph_2C **2b:** R_3 " = R_3 que contiene -NH





Z = SO_2, CO, NHCO



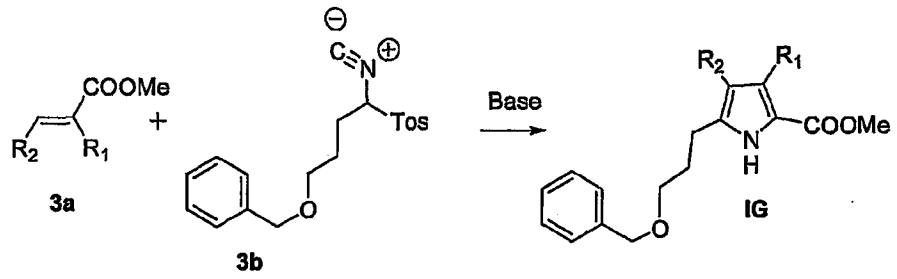


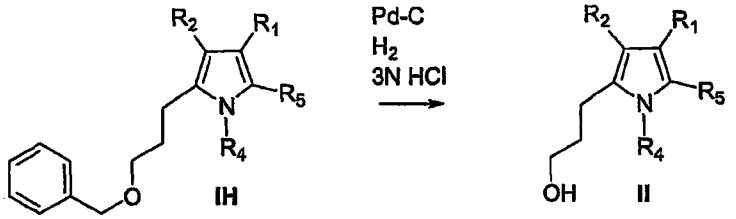
ESQUEMA 2

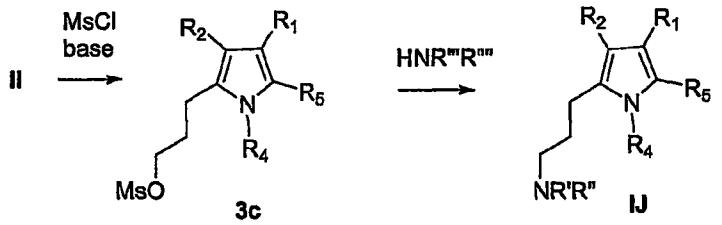
(P) = cbz, boc, bencilo, Ph_3C 2b: R_3'' = R_3 que contiene -NH-

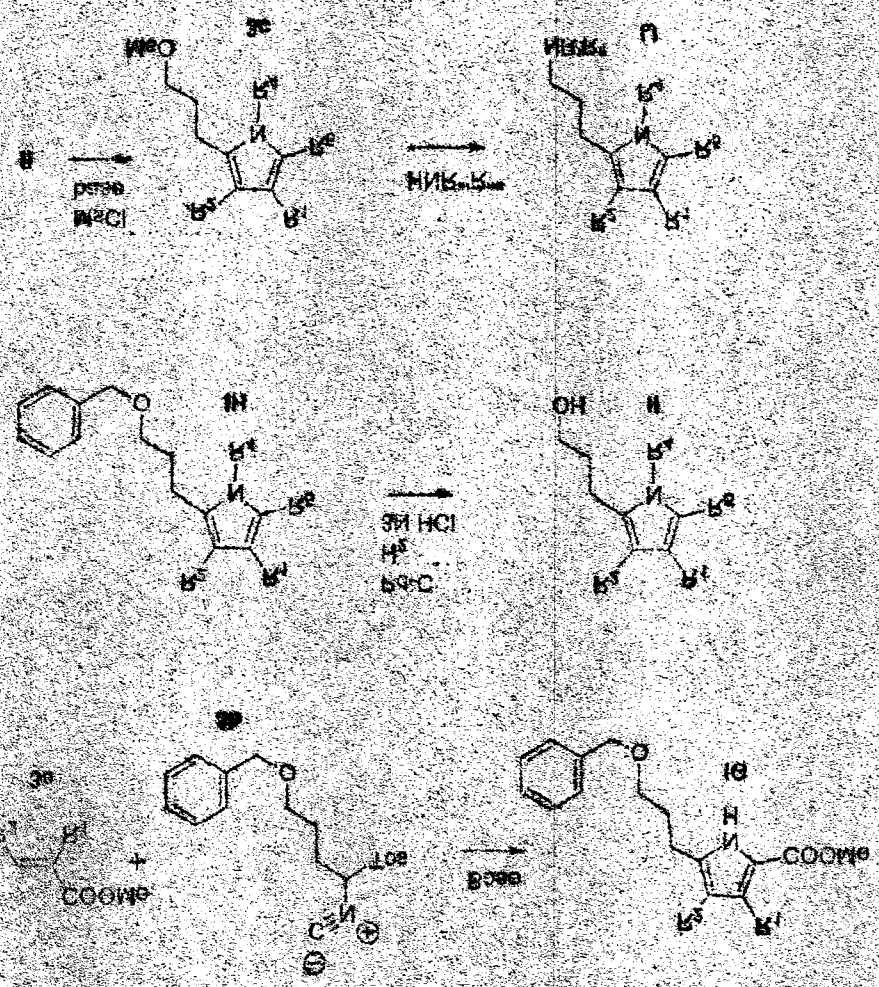
Z = SO_2, CO, NHCO

ESQUEMA 3


COOMe
R2
R1
3a
Tos
3b
Base
COOMe
N
H
IG

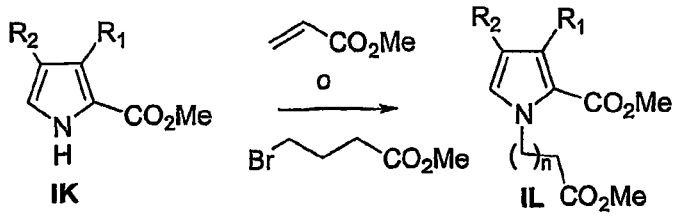

R2
R1
R5
N
R4
O
IH
Pd-C
H2
3N HCl
OH
II

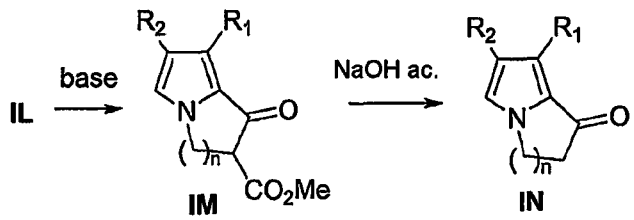

II
MsCl
base
MsO
3c
HNR'''R''''
NR'R''
IJ

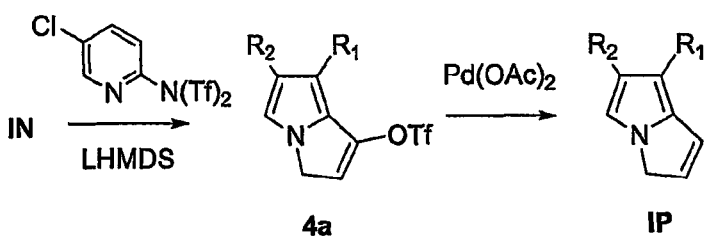


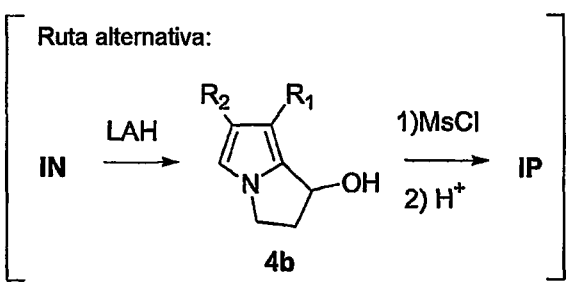
ESQUEMA 3

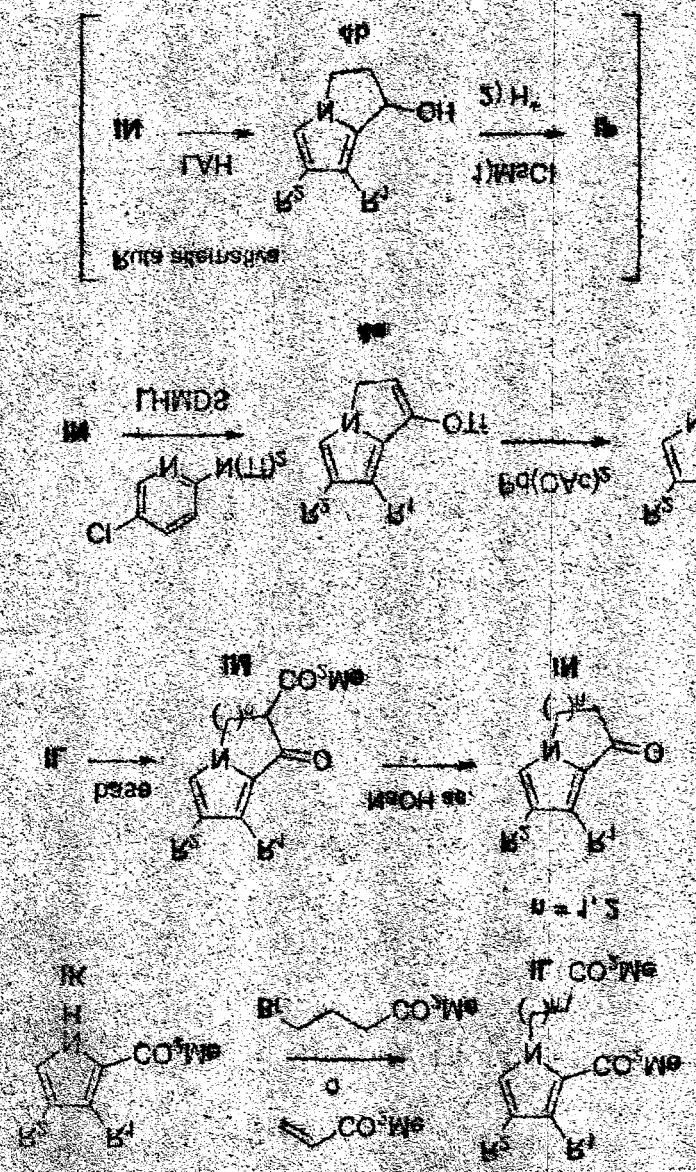
ESQUEMA 4


R2
R1
CO2Me
N
H
IK
CO2Me
o
Br
CO2Me
IL
CO2Me
n = 1, 2

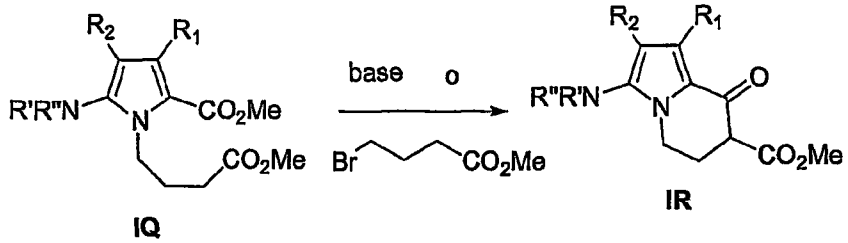

IL
base
R2
R1
N
O
n
CO2Me
IM
NaOH ac.
IN

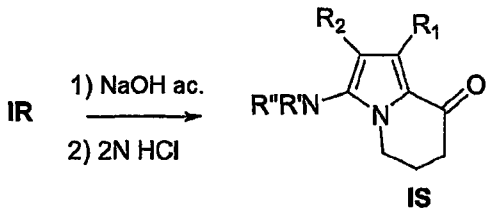

Cl
N
N(Tf)2
IN
LHMDS
R2
R1
N
OTf
4a
Pd(OAc)2
IP


Ruta alternativa:
IN
LAH
R2
R1
N
OH
4b
1)MsCl
2) H+
IP

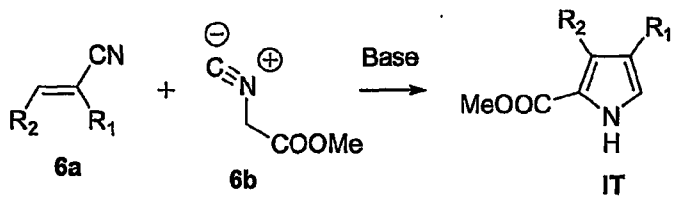


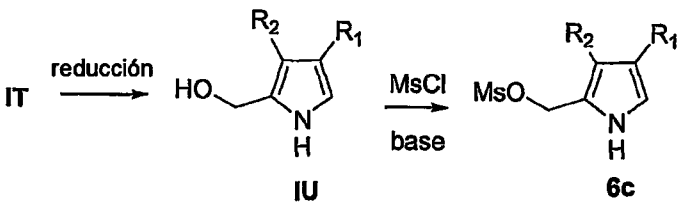
ESQUEMA 5

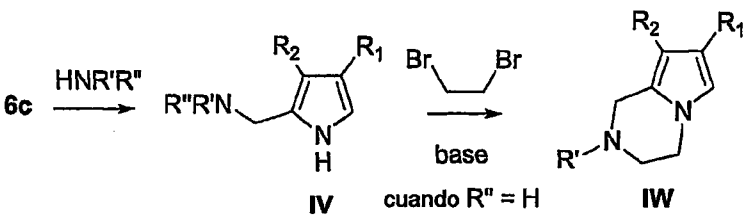


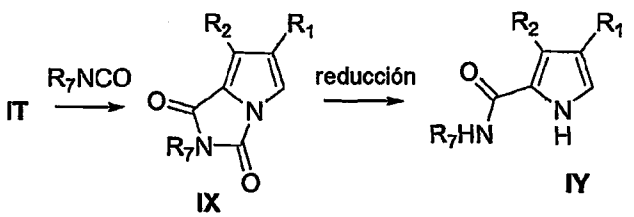


ESQUEMA 6





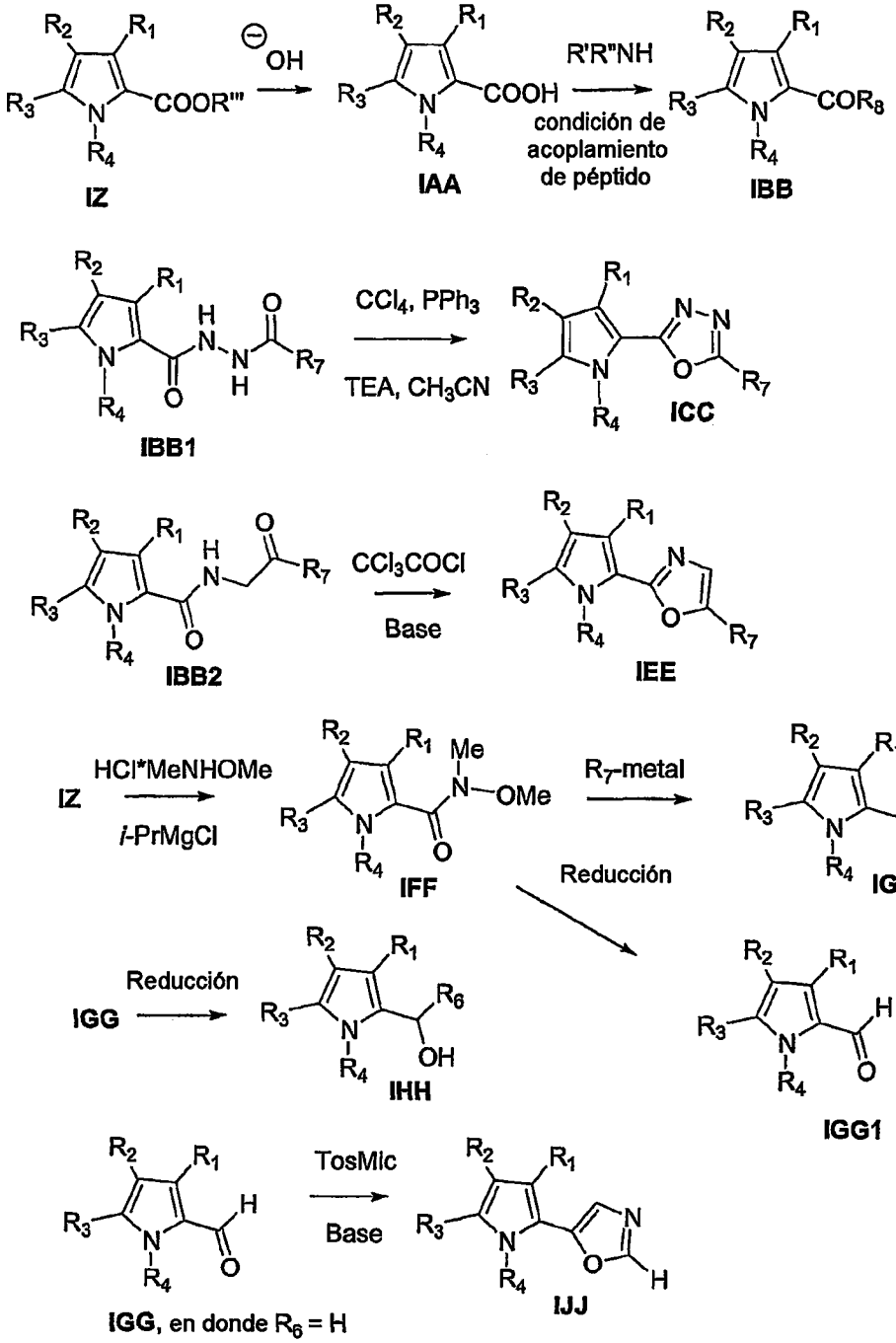


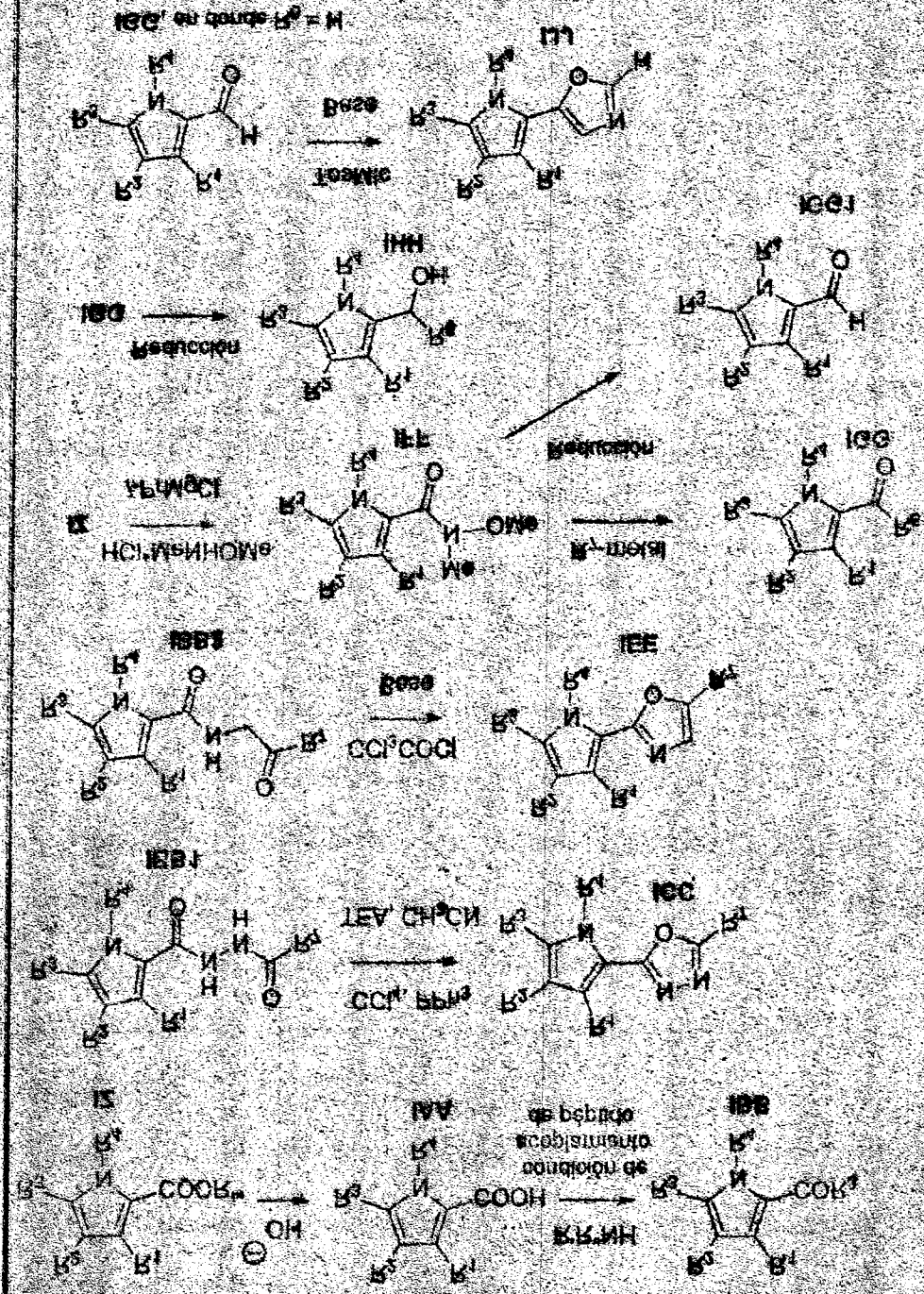


ESQUEMA 5

ESQUEMA 6

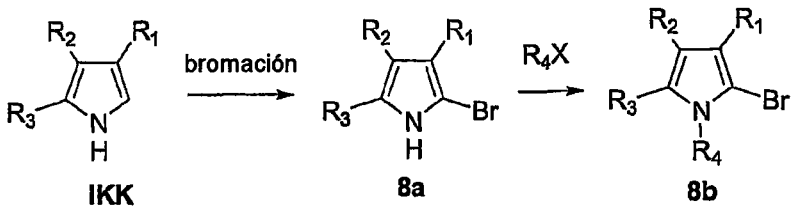
ESQUEMA 7

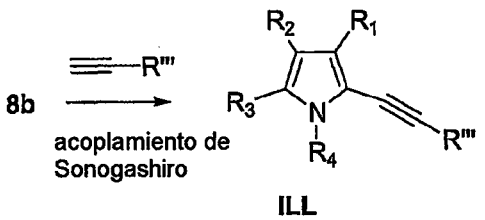

R2 R1
R3 N R4
COOR'''
⊖OH
COOH
IZ
IAA
R'R"NH
condición de acoplamiento de péptido
COR8
IBB
CCl4, PPh3
TEA, CH3CN
IBB1
ICC
CCl3COCl
Base
IBB2
IEE
IZ
HCl*MeNHOMe
i-PrMgCl
Me
N
OMe
IFF
R7-metal
IGG
Reducción
Reducción
IGG
IHH
IGG1
TosMic
Base
IJJ
IGG, en donde R6 = H



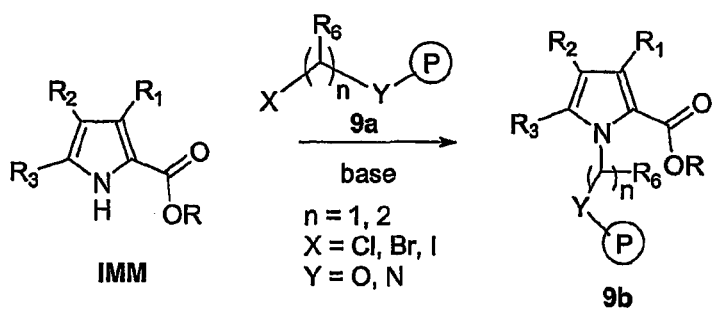
77
76

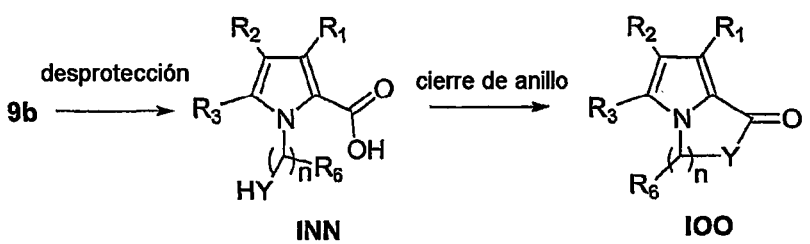
ESQUEMA 8





ESQUEMA 9

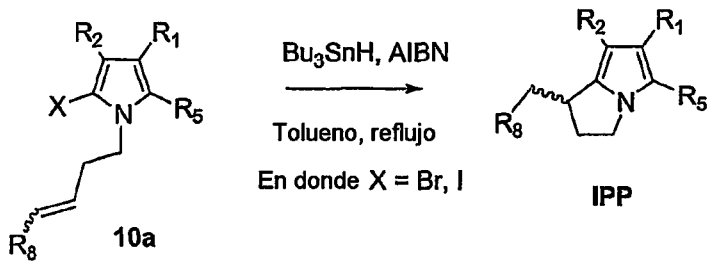




ESQUEMA 8

ESQUEMA 9

ESQUEMA 10

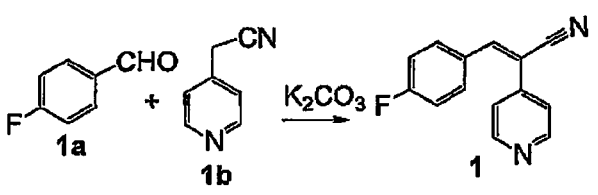


EJEMPLO 1

[(4-Fluorofenil)metileno]-4-piridinacetonitrilo (Compuesto 1)

El clorhidrato de 4-piridilacetonitrilo (40 g, 0.32 moles), 4-fluorobenzaldehído (36.3 ml, 0.34 moles) y carbonato de potasio (16 g, 0.12 moles) se pusieron bajo reflujo en metanol (1800 ml) durante 4 horas usando un agitador mecánico. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (600 ml) mientras se agitaba. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, después se dejó secar con aire sobre el filtro de vacío durante 2 horas para dar el compuesto 1 (56 g, 97%) como un sólido incoloro:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.65-8.78 (2H, dd), 7.94-8.05 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.55-7.60 (2H, dd), 7.18-7.27 (2H, dd).



ESQUEMA 10

EJEMPLO 1

[(4-Fluorofenil)metiliden]-4-piridinacetonitrilo (Compuesto 1)

El clorhidrato de 4-piridilacetonitrilo (40 g, 0.32 moles), 4-fluorobenzaldehído (36.3 ml, 0.34 moles) y carbonato de potasio (16 g, 0.12 moles) se pusieron bajo reflujo en metanol (1800 ml) durante 4 horas usando un agitador mecánico. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con agua (600 ml) mientras se agitaba. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua, después se dejó secar con aire sobre el filtro de vacío durante 2 horas para dar el compuesto 1 (55 g, 97%) como un sólido incoloro:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.65-8.78 (2H, dd), 7.94-8.05 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.55-7.60 (2H, dd), 7.18-7.27 (2H, dd).

29
78

EJEMPLO 2

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 2)

Una mezcla del compuesto 1 (25 g, 0.11 moles) e isocianoacetato de metilo (10.7 ml, 0.11 moles) en tetrahidrofurano (800 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de t-butóxido de potasio (15 g, 0.13 moles) en tetrahidrofurano (200 ml) a 5°C, a una velocidad cercana a 133 ml por hora en 6 horas. (Después de 3 hr, la mezcla de reacción se tornó verde, después verde muy oscuro a medida que el producto empezó a formarse. El análisis de EM de la mezcla indicó el producto de adición de Michael (M+1 = 324) hasta que el color verde se formó, después el pico del producto se mostró, en EM). Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, después se diluyó con agua (1 l) y se extrajo en acetato de etilo (1 X 500 ml, 1 X 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (1 X 300 ml), después salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido oscuro. Este sólido resultante se trituró con cloruro de metileno y el precipitado resultante se filtró al compuesto 2 (11.2 g) como un sólido amarillo claro. El filtrado se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 60% de acetato de etilo en hexano para dar otros 2.5 g de compuesto 2 (total 13.7 g, 42%):

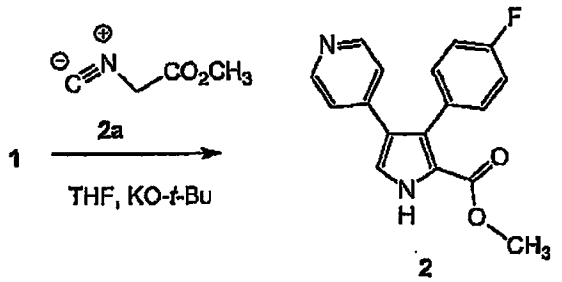
^{1}H RMN (DMSO) δ 12.45 (NH, s, br), 8.31-8.36 (2H, dd), 7.56-7.60 (1H, d), 7.13-7.28 (4H, m), 6.98-7.00 (2H, dd), 3.65 (3H, s).

EJEMPLO 2

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 2)

Una mezcla del compuesto 1 (25 g, 0.11 moles) e isopropanol de metilo (10.7 ml, 0.11 moles) en tetrahidrofurano (800 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de t-butóxido de potasio (15 g, 0.13 moles) en tetrahidrofurano (200 ml) a 5°C, a una velocidad cercana a 133 ml por hora en 6 horas. (Después de 3 hr, la mezcla de reacción se tornó verde, después verde muy oscuro a medida que el producto empezó a formarse. El análisis de EM de la mezcla indicó el producto de adición de Michael (M+1 = 324) hasta que el color verde se formó, después el pico del producto se mostró, en EM). Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, después se diluyó con agua (1 l) y se extrajo en acetato de etilo (1 X 500 ml, 1 X 200 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (1 X 300 ml), después salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido oscuro. Este sólido resultante se filtró con cloruro de metileno y el precipitado resultante se filtró al compuesto 2 (11.2 g) como un sólido amarillo claro. El filtrado se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 60% de acetato de etilo en hexano para dar otros 2.5 g de compuesto 2 (total 13.7 g, 42%):

^{1}H RMN (DMSO) δ 12.45 (NH, s, br), 8.31-8.36 (2H, dd), 7.56-7.60 (1H, d), 7.13-7.28 (4H, m), 6.98-7.00 (2H, dd), 3.65 (3H, s).



EJEMPLO 3

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 3)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.7 g) se lavó 3 veces con hexano y se suspendió en DMSO (98 ml). El compuesto 2 (11.2 g, 0.38 moles) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura a 20°C usando un baño de agua fría. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Enseguida, se añadió rápidamente yoduro de metilo (2.4 ml, 0.039 moles) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos, después el exceso de NaH se extinguió cuidadosamente con agua. La mezcla después se diluyó a 500 ml con agua y se agitó durante una hora. El sólido precipitante se filtró y se lavó con agua, después se lavó con éter de pet y se secó con aire. Después de secarse, el compuesto 3 (10.5 g, 90%) se obtuvo y fue suficientemente puro para usarse para la siguiente reacción:

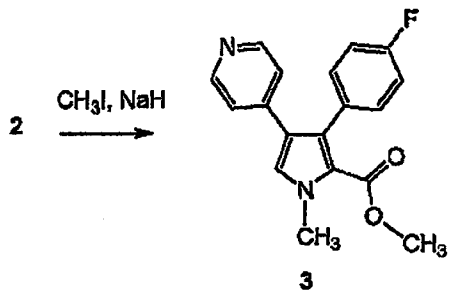
^{1}H RMN (DMSO) δ 8.30-8.36 (2H, dd), 7.69 (1H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 6.91-7.96 (2H, dd), 3.94 (3H, s), 3.51 (3H, s).

EJEMPLO 3

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 3)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.7 g) se lavó 3 veces con hexano y se suspendió en DMSO (98 ml). El compuesto 2 (11.2 g, 0.39 moles) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura a 20°C usando un baño de agua fría. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Enseguida, se añadió rápidamente yoduro de metilo (2.4 ml, 0.039 moles) en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos, después el exceso de NaH se extinguió cuidadosamente con agua. La mezcla después se diluyó a 500 ml con agua y se agitó durante una hora. El sólido precipitante se filtró y se lavó con agua, después se lavó con éter de pet y se secó con aire. Después de secarse, el compuesto 3 (10.5 g, 90%) se obtuvo y fue suficientemente puro para usarse para la siguiente reacción.

^{1}H RMN (DMSO) δ 8.30-8.36 (2H, dd), 7.89 (1H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 6.91-7.86 (2H, dd), 3.94 (3H, s), 3.51 (3H, s).

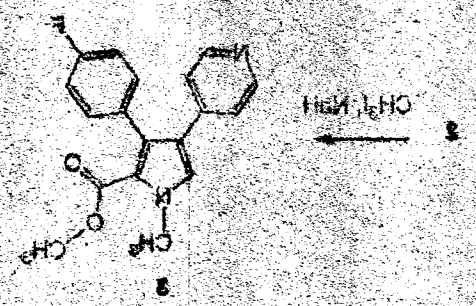


EJEMPLO 4

Ester metílico de ácido 5-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 4)

El compuesto 3 (10.5 g, 0.39 moles) se disolvió en cloruro de metileno (1 l) y NBS (7.2 g, 0.40 moles) se añadió en porciones con agitación. Después de 2 horas, el CCD (éter) y EM mostraron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio (300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La solución orgánica después se vació sobre un lecho de gel de sílice (500 ml) y se eluyó con cloruro de metileno. Enseguida, la sílice se eluyó con éter para recoger una solución amarilla que contenía el producto deseado. La evaporación del solvente dio un sólido amarillo, que se trituró con éter de pet y se filtró para dar el compuesto 4 (6.4 g, 48%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.42-8.50 (2H, dd), 6.90-7.09 (6H, m), 4.08 (3H, s), 3.60 (3H, s).

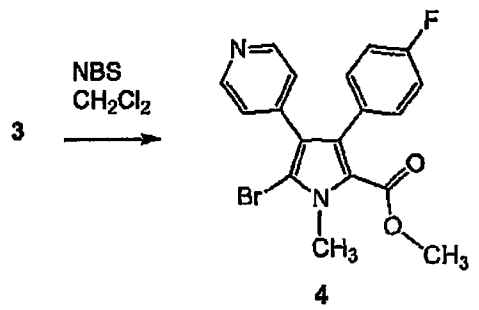


EJEMPLO 4

Éster metílico de ácido 5-bromo-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 4)

El compuesto 3 (10.5 g, 0.39 moles) se disolvió en cloruro de metileno (1 l) y NBS (7.2 g, 0.40 moles) se añadió en porciones con agitación. Después de 2 horas, el CCD (éter) y EM mostraron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se lavó con solución diluida de bicarbonato de sodio (300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La solución orgánica después se vació sobre un lecho de gel de sílice (500 ml) y se eluyó con cloruro de metileno. Enseguida, la sílice se eluyó con éter para recoger una solución amarilla que contenía el producto deseado. La evaporación del solvente dio un sólido amarillo, que se trituró con éter de pet y se filtró para dar el compuesto 4 (6.4 g, 48%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.42-8.50 (2H, dd), 6.90-7.09 (6H, m), 4.08 (3H, s), 3.60 (3H, s).



EJEMPLO 5

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-morfolinil)etil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 5)

Una mezcla de BINAP (0.345 g, 0.554 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.018 g, 0.0196 mmoles) y tolueno (0.5 ml) se añadió a un tubo de ensayo purgado con nitrógeno, secado en horno (16 X 100 mm), equipado con una barra de agitación de Teflon. Esta mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 30 minutos. Enseguida, se añadió carbonato de cesio (0.351 g, 1.08 mmoles), el compuesto 4 (0.300 g, 0.77 mmoles) y 4-(2-aminoetil)morfolina (0.120 g, 0.92 mmoles) y el tubo de ensayo se lavó con tolueno adicional (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 100°C. El análisis de EM indicó que la reacción se completó después de 24 hr. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 0.5 ml de agua seguido por 5 ml de metanol. El tubo de ensayo después se lavó con exceso de metanol y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas se evaporaron bajo vacío y el residuo resultante se disolvió en cloruro de

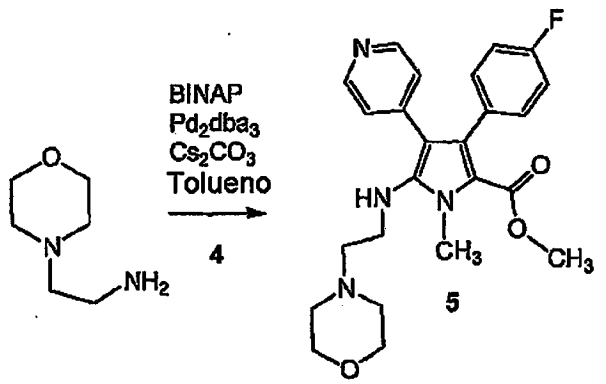
EJEMPLO 5

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-morfolinil)etil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 5)

Una mezcla de BINAP (0.345 g, 0.554 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.018 g, 0.0198 mmoles) y tolueno (0.5 ml) se añadió a un tubo de ensayo purgado con nitrógeno, secado en horno (16 X 100 mm), equipado con una barra de agitación de Teflon. Esta mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 30 minutos. Enseguida, se añadió carbonato de cesio (0.351 g, 1.08 mmoles), el compuesto **4** (0.300 g, 0.77 mmoles) y 4-(2-aminoetil)morfolina (0.120 g, 0.92 mmoles) y el tubo de ensayo se lavó con tolueno adicional (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 100°C. El análisis de EM indicó que la reacción se completó después de 24 hr. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 0.5 ml de agua seguido por 5 ml de metanol. El tubo de ensayo después se lavó con exceso de metanol y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. Las capas orgánicas se evaporaron bajo vacío y el residuo resultante se disolvió en cloruro de

metileno y se purificó sobre una columna de gel de sílice 60 eluyendo con 10% de MEOH en acetato de etilo para dar el compuesto 5 (0.195 g, 65%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.36-8.41 (2H, dd), 7.09-7.21 (2H, m), 6.88-6.95 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.50-3.56 (4H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 2.39-2.45 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m).



EJEMPLO 6

Ester fenilmetílico de ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-metil-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrol-2-il]-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridincarboxílico

(Compuesto 6)

El compuesto 4 (208 mg, 0.53 mmoles), el compuesto 6a (194 mg, 0.565 mmoles; preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Eastwood, P. R. *Tetrahedron Lett.* 2000,41 (19), 3705-3708), $PD_2(dba)_3$ (0.013 g, 0.0142 mmoles) y tri-*p*-tolil-fosfina (28 mg, 0.092 mmoles) se añadieron a un tubo de ensayo secado en horno. Enseguida, el tubo de ensayo se diluyó con tolueno (0.6 ml), carbonato de sodio 1M (0.3 ml) y etanol (0.3 ml). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 20 horas bajo nitrógeno. Al enfriarse, la

mezclaron y se purificó sobre una columna de gel de sílice 60 eluyendo con MeOH 10% de MeOH en acetato de etilo para dar el compuesto 5 (0.195 g, 65%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.36-8.41 (2H, dd), 7.09-7.21 (2H, m), 6.88-6.95 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.50-3.56 (4H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 2.36-2.45 (2H, m), 2.50-2.30 (4H, m).

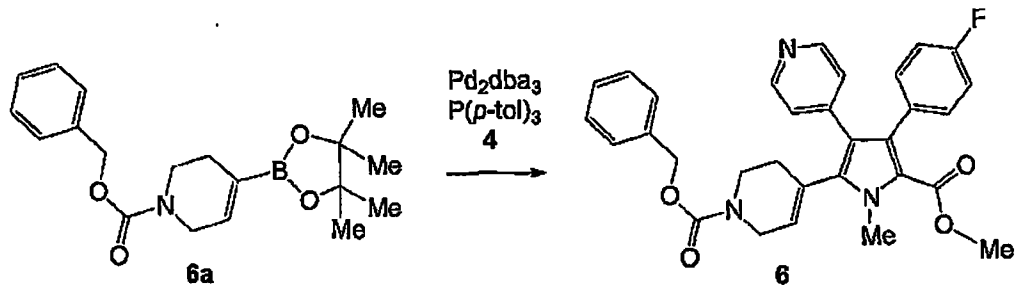
EJEMPLO 6

Éster fenilmetílico de ácido 4-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoxicarbonil)-1-metil-3-(4-piridil)-1H pirrol-2-il]-3,6-dihidro-1(2H)-piridincarboxílico (Compuesto 6)

El compuesto 4 (208 mg, 0.53 mmoles), el compuesto 8a (184 mg, 0.565 mmoles, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Easlwood, P. R. Tetrahedron Lett. 2000,41 (19), 3705-3708), $Pd_2(dba)_3$ (0.013 g, 0.0142 mmoles) y tri-p-tolil-fosfina (28 mg, 0.092 mmoles) se añadieron a un tubo de ensayo secado en horno. Enseguida, el tubo de ensayo se dilujo con tolueno (0.6 ml), carbonato de sodio 1M (0.3 ml) y etanol (0.3 ml). Esta mezcla se calentó a 80°C durante 20 horas bajo nitrógeno. Al enfriarse, la

mezcla se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua 3 veces y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a un aceite. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con 60% acetato de etilo en hexanos dio el compuesto 6 (130 mg, 46%).

EM (M+1, 526)



6a 6

EJEMPLO 7

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-5-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 7)

El compuesto 6 (120 mg, 0.228 mmoles) se disolvió en etanol (100 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (0.5 ml) y se redujo bajo una atmósfera de hidrógeno con 10% de Pd-C (20 mg) usando un hidrogenador de Parr. Después de 24 horas, el catalizador se filtró y el filtrado resultante se trató con trietilamina. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua 3 veces, después una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo vacío dio el compuesto 7 (80 mg, 90%) como un aceite.

mezcla se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo en cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua 3 veces y una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a un aceite. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con 60% acetato de etilo en hexanos dio el compuesto 6 (130 mg,

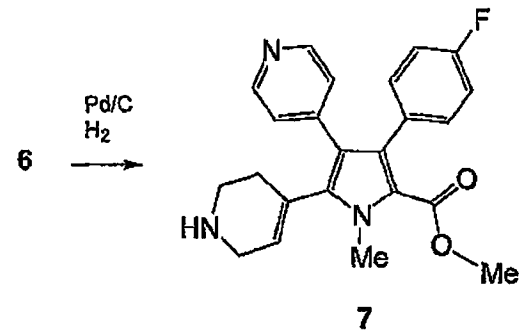
EM (M+1, 529)

EJEMPLO 7

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-5-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 7)

El compuesto 6 (120 mg, 0.228 mmoles) se disolvió en etanol (100 ml) que contenía ácido clorhídrico concentrado (0.5 ml) y se redujo bajo una atmósfera de hidrógeno con 10% de Pd-C (20 mg) usando un hidrogenador de Parr. Después de 24 horas, el catalizador se filtró y el filtrado resultante se trató con trietilamina. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua 3 veces, después una vez con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo vacío dio el compuesto 7 (80 mg, 80%) como un aceite.

EM (M+1, 392)



EJEMPLO 8

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(1-piperazinyl)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 8)

El compuesto 8a (síntesis del ejemplo 6) (440 mg, 0.890 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) que contenía ácido trifluoroacético (3 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó bajo vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en éter y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 veces), después con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se trató gota a gota con ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter. El sólido se secó bajo vacío a 60 °C para dar la sal de diclorhidrato de compuesto 8 (334 mg, 80%).

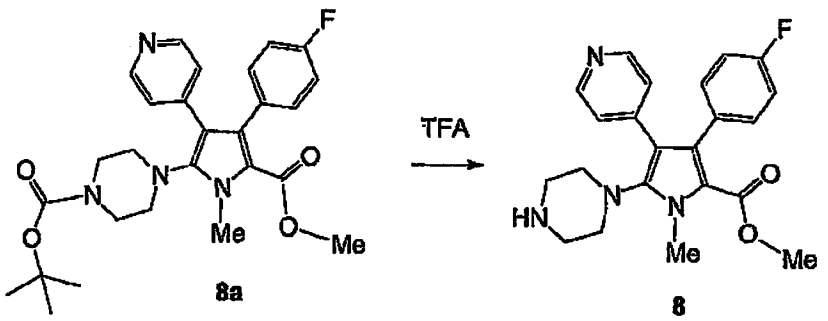
EM (M+1, 392)

7

EJEMPLO 8

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(1-piperazinil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 8)

El compuesto 8a (síntesis del ejemplo 6) (440 mg, 0,890 mmoles) se disolvió en cloruro de metileno (200 ml) que contenía ácido trifluoroacético (3 ml) y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó bajo vacío para dar un aceite. El aceite se disolvió en éter y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 veces), después con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se trató gota a gota con ácido clorhídrico 1N. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter. El sólido se secó bajo vacío a 80 °C para dar la sal de diclorhidrato de compuesto 8 (334 mg, 80%).



EJEMPLO 9

Ester metílico de ácido 5-amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 9)

Una mezcla del compuesto 9a (síntesis del ejemplo 5) (0.350 g, 0.715 mmoles), 2.9 equivalentes de acetato de sodio (0.170 g, 2.07 mmoles) y 1.8 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina (0.0894 g, 1.287 mmoles) se agitaron en metanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se puso a reflujo durante 24 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y la capa orgánica se lavó con NaOH 0.1N (1 X 100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 9 (0.220 g, 94. 5%) como un sólido blanco.

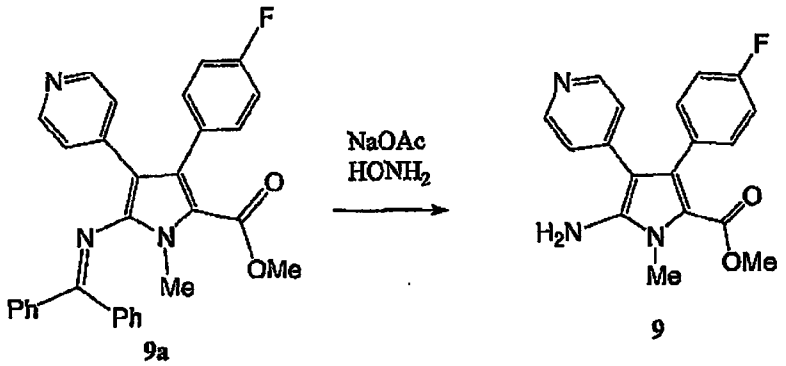
EM (M+1, 326)

EJEMPLO 9

Éster metílico de ácido 5-amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 9)

Una mezcla del compuesto 9a (síntesis del ejemplo 5) (0.350 g, 0.715 mmoles), 2.9 equivalentes de acetato de sodio (0.170 g, 2.07 mmoles) y 1.8 equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina (0.0894 g, 1.287 mmoles) se agitaron en metanol (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción de dejó se puso a reflujo durante 24 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y la capa orgánica se lavó con NaOH 0.1N (1 X 100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido blanco. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 9 (0.220 g, 94. 5%) como un sólido blanco.

EM (M+1, 326)



9a 9

EJEMPLO 10

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 10)

Triacetoxiborhidruro de sodio (250 mg, 1.17 mmoles) se añadió en porciones a una solución en agitación rápida del compuesto 8 (115 mg, 0.292 mmoles) y 37% de formaldehído en agua (25 mg) en dicloroetano (2 ml). Después de 1 hora, la reacción se completó según se determinó por EM y CCD. La mezcla de reacción se extinguió con hidróxido de sodio 2N (0.5 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 10 (97 mg) como un aceite que fue puro por RMN. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 60°C para dar sal de diclorhidrato del compuesto 10 (56 mg).

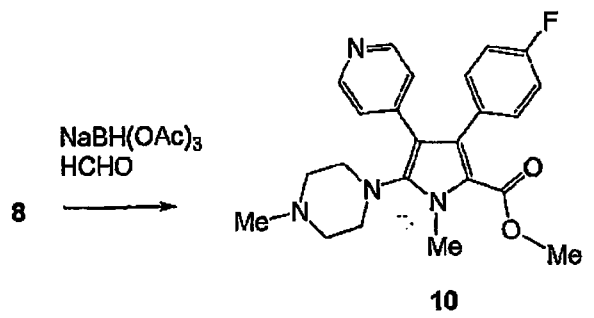
EM (M+1, 409)

EJEMPLO 10

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 10)

Triacetoxiborhidruro de sodio (250 mg, 1.17 mmoles) se añadió en porciones a una solución en agitación rápida del compuesto 8 (115 mg, 0.272 mmoles) y 37% de formaldehído en agua (25 mg) en dicloroetano (2 ml). Después de 1 hora, la reacción se completó según se determinó por EM y CCD. La mezcla de reacción se extinguió con hidróxido de sodio 2N (0.5 ml). El producto se extrajo en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 10 (97 mg) como un aceite que fue puro por RMN. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 60°C para dar sal de dicloruhidrato del compuesto 10 (56 mg).

EM (M+1, 409)



EJEMPLO 11

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[metil[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 11)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.0426 g) se lavó 3 veces con hexanos y se suspendió en DMSO (15 ml) y se enfrió a 5°C. El compuesto 5 (0.390 g, 0.89 mmoles) se añadió en porciones y después de que se completó la adición se dejó que la mezcla agitada se calentara a temperatura ambiente. Después se añadió rápidamente yoduro de metilo (0.128 g, 0.907 mmoles) en una porción. La reacción se monitoreó por EM y CCD (eluyendo con MeOH al 5% en acetato de etilo). Después de una hora, se añadió cuidadosamente agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera 3 veces, después se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo vacío. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo para dar el compuesto 11 (0.994 g, 51%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.38-8.42 (2H, dd), 7.05-7.10 (2H, m), 6.89-

10

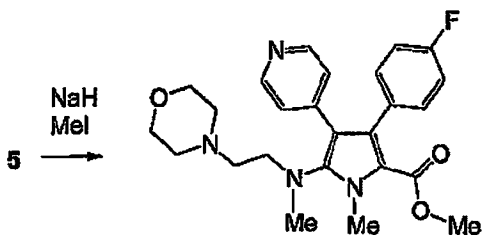
EJEMPLO 11

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[metil(2-(4-metilfenil)amino]-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 11)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.0426 g) se lavó 3 veces con hexanos y se suspendió en DMSO (15 ml) y se enfrió a 5°C. El compuesto 5 (0.390 g, 0.89 mmoles) se añadió en porciones y después de que se completó la adición se dejó que la mezcla agitada se calentara a temperatura ambiente. Después se añadió rápidamente yoduro de metilo (0.128 g, 0.907 mmoles) en una porción. La reacción se monitoreó por EM y CCD (eluyendo con MeOH al 5% en acetato de etilo). Después de una hora, se añadió cuidadosamente agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera 3 veces, después se secaron sobre sulfato de sodio y el solvente se removió bajo vacío. El producto se purificó sobre gel de sílice 60 eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo para dar el compuesto 11 (0.894 g, 51%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.38-8.42 (2H, dd), 7.05-7.10 (2H, m), 6.89-

6.95 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.67-3.69 (4H, m), 3.57 (3H, s), 2.89-2.93 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.33-2.42 (2H, m), 2.32-2.50 (4H, m).



EJEMPLO 12

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 12)

Una solución de cloruro de metansulfonilo (20 µl, 29 mg, 0.253 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de compuesto 8 (100 mg, 0.254 mmoles) y trietilamina (0.5 ml) en cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas, después se añadió agua y la capa de cloruro de metileno se diluyó a 100 ml. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo vacío dio un aceite que se purificó sobre una placa de CCD preparativa eluyendo con 60% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 12 (30 mg, 25%).

EM (M+1, 473)

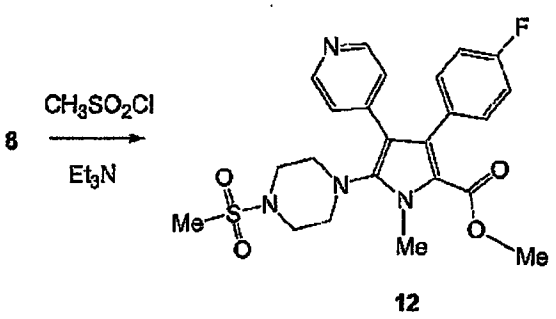
δ 8.75 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.67-3.69 (4H, m), 3.57 (3H, s), 2.80-2.93 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.33-2.42 (2H, m), 2.32-2.50 (4H, m).

EJEMPLO 12

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 12)

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (20 µl, 29 mg, 0.253 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de compuesto 8 (100 mg, 0.254 mmoles) y trietilamina (0.5 ml) en cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas, después se añadió agua y la capa de cloruro de metileno se diluyó a 100 ml. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La remoción del solvente bajo vacío dio un aceite que se purificó sobre una placa de CCD preparativa eluyendo con 60% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 12 (30 mg, 25%).

EM (M+1, 473)



12

EJEMPLO 13

Ester metílico de ácido 5-[4-[(etilamino)carbonil]-1-piperazinil]-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 13)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 12 mg) se lavó 3 veces con hexanos y se suspendió en THF (10 ml). El compuesto 8 (100 mg, 0.254 mmoles) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. Se añadió isocianato de etilo (18 mg, 0.253 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción después se extinguió con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, después salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, el solvente se removió y el residuo se purificó sobre una placa de CCD preparativa eluyendo con 60% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 13 (83 mg) como un aceite. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 60°C para dar la sal de clorhidrato del compuesto 13 (75 mg).

EM (M+1, 466)

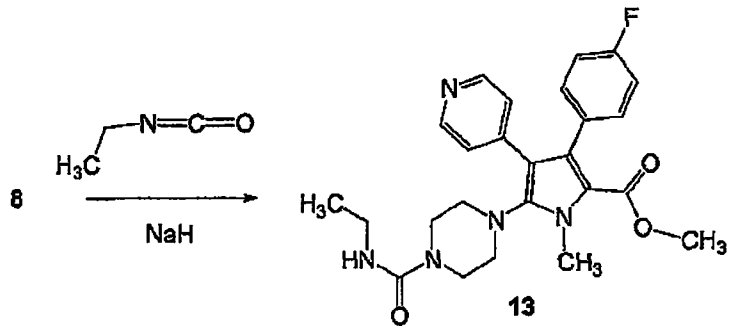
12

EJEMPLO 13

Éster metílico de ácido 5-[(4-[(etilamino)carbonil]-1-piperazinil)-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 13)

Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 12 mg) se lavó 3 veces con hexanos y se suspendió en THF (10 ml). El compuesto 8 (100 mg, 0.254 mmoles) se añadió en porciones y la mezcla se agitó a 25°C durante 30 minutos. Se añadió isocianato de etilo (18 mg, 0.253 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción después se extinguió con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, después salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio, el solvente se removió y el residuo se purificó sobre una placa de CCD preparativa eluyendo con 80% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 13 (83 mg) como un aceite. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 80°C para dar la sal de clorhidrato del compuesto 13 (75 mg).

EM (M+1, 466)



EJEMPLO 14

Ester etílico de ácido 5-[4-(3-acetilfenil)-1-piperazinil]-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 14)

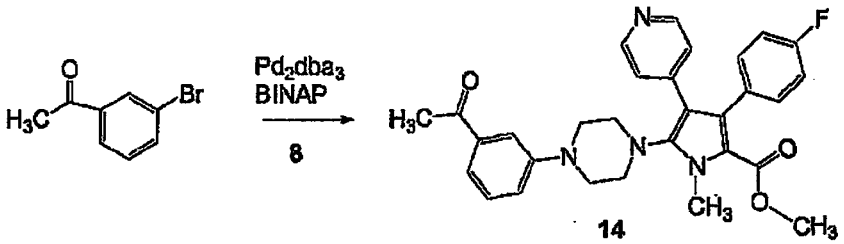
$Pd_2(dba)_3$ (0.005 g, 0.025 eq.) y BINAP (0.009 g, 0.070 eq.) se añadieron a un tubo purgado con nitrógeno. El tubo se purgó nuevamente con nitrógeno y 3-bromoacetofenona (0.028 ml, 1.0 eq.), el compuesto 8 (0.100 g, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.094 g, 1.40 eq.) y tolueno (1 ml) se añadieron secuencialmente al tubo. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 días. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter, después se filtró a través de Celite para remover los compuestos insolubles y se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10%-50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 14 (40.4 mg) como un sólido blanco. El compuesto 14 se disolvió en éter y una solución de HCl 1N en éter se añadió gota a gota hasta que se formó un precipitado. El precipitado se concentró bajo vacío seguido por cromatografía en columna

EJEMPLO 14

Éster etílico de ácido 5-[4-(3-acetilfenil)-1-piperazinil]-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 14)

$Pd_2(dba)_3$ (0.005 g, 0.025 eq.) y BINAP (0.009 g, 0.070 eq.) se añadieron a un tubo purgado con nitrógeno. El tubo se purgó nuevamente con nitrógeno y 3-bromoacetofenona (0.028 ml, 1.0 eq.), el compuesto 8 (0.100 g, 1.20 eq.), Cs_2CO_3 (0.094 g, 1.40 eq.) y tolueno (1 ml) se añadieron secuencialmente al tubo. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 días. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter, después se filtró a través de Celite para remover los compuestos insolubles y se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10%-50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 14 (40.4 mg) como un sólido blanco. El compuesto 14 se disolvió en éter y una solución de HCl 1N en éter se añadió gota a gota hasta que se formó un precipitado. El precipitado se concentró bajo vacío seguido por cromatografía en columna

eluyendo con acetato de etilo para dar la sal de HCl del compuesto 14 (16.5 mg).



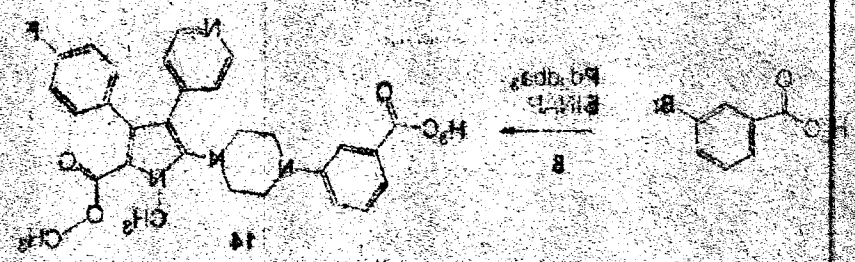
14

EJEMPLO 15

Ester metílico de ácido 5-[[(dimetilamino)metiliden]aminol-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 15)

Ester metílico de ácido 5-amino-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirrolo-2-carboxílico (50 mg, 0.15 mmoles) se agitó en DMF (0.12 ml). Se añadió dimetilacetal de dimetilformamida (0.12 ml, 0.92 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se concentró bajo vacío y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se cristalizó por trituración con hexanos. Los cristales se secaron bajo alto vacío para obtener el compuesto 15 (0.0421 g).

EM (M+1, 381)

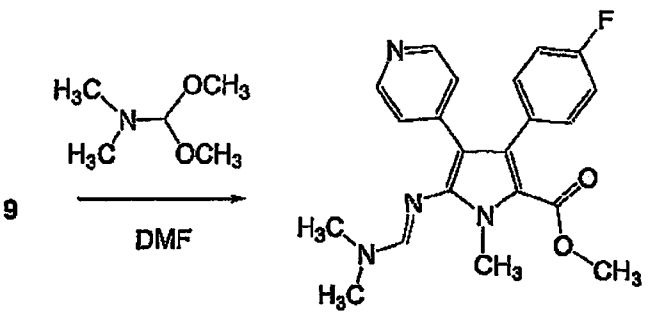


EJEMPLO 15

Ester metílico de ácido 5-ff(dimetilamino)metilidenlaminol-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 15)

Ester metílico de ácido 5-amino-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-4-piridin-4-il-1H-pirrolo-2-carboxílico (50 mg, 0.15 mmoles) se agitó en DMF (0.12 ml). Se añadió dimetilacetal de dimetilformamida (0.12 ml, 0.92 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se concentró bajo vacío y el residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo vacío. El residuo se cristalizó por trituración con hexanos. Los cristales se secaron bajo alto vacío para obtener el compuesto 15 (0.0421 g).

EM (M+1, 381)



EJEMPLO 16

Ester etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 16)

Isocianuro de 1-(4-tolilsulfonil)-1-(3-benciloxi-propil)metilo, compuesto 16a (29.84 g, 0.0869 moles) y ácido etil-4-fluoro-□-[(4-piridil)metileno]bencenacético, compuesto 16b (23.5 g, 0.0869 moles) se disolvieron en THF seco (200 ml) y se añadió gota a gota una mezcla enfriada (0°C) de t-butóxido de potasio (9.8 g, 0.0869 moles) en THF seco (400 ml). Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, después se vació en H_2O (1400 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 X 500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar un aceite. La trituración con acetonitrilo dio un sólido impuro, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 70% de acetato de etilo en hexanos. La recristalización de acetato de etilo dio el compuesto 16 (1.9 g).

EM (M+1, 473)

16a

9

DMF

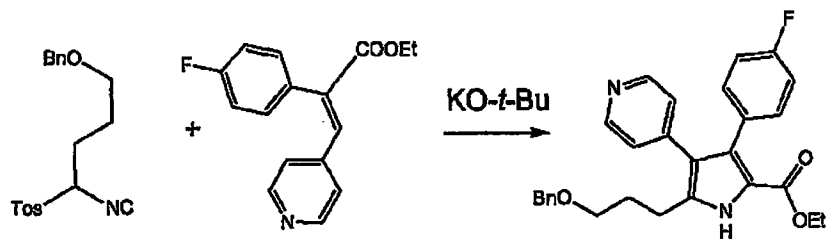
EJEMPLO 16

Éster etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 16)

Isocianuro de 1-(4-toluensulfonil)-1-(3-benciloxi-propil)metilo, compuesto 16a (29.84 g, 0.0869 moles) y éster etil-4-fluoro-α-[(4-piridil)metileno]bencenacético, compuesto 16b (23.5 g, 0.0869 moles) se disolvieron en THF seco (200 ml) y se añadió gota a gota una mezcla enfriada (0°C) de t-butóxido de potasio (9.8 g, 0.0869 moles) en THF seco (400 ml). Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora, después se vació en H_2O (1400 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 X 600 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar un aceite. La trituración con acetonitrilo dio un sólido impuro, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 70% de acetato de etilo en hexanos. La recristalización de acetato de etilo dio el compuesto 16 (1.9 g).

EM (M+1, 473)

94
93



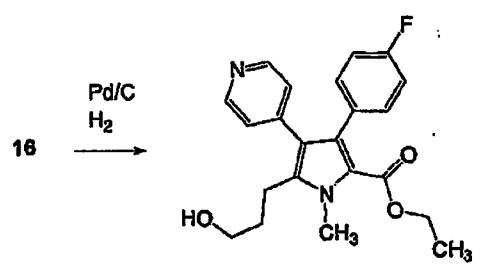
16a 16b 16

EJEMPLO 17

Ester etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(3-hidroxipropil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 17)

Una solución de compuesto 16 (1.55 g, 0.0033 moles) en etanol (125 ml) que contenía HCl concentrado (0.3 ml) se añadió a 10% de Pd sobre carbón (0.2 g). Esta mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas en un hidrogenador de Parr a 3.5 kg/cm^2. La mezcla se filtró a través de Celite y se añadió trietilamina (1.0 ml) a la solución resultante, seguido por evaporación bajo vacío para dar un sólido. El sólido se extrajo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 17 (0.75 g, 60%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 383)



17

16a 16b 16

EJEMPLO 17

Éster etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-5-(3-hidroxipropil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 17)

Una solución de compuesto 16 (1.65 g, 0.0033 moles) en etanol (125 ml) que contenía HCl concentrado (0.3 ml) se añadió a 10% de Pd sobre carbón (0.2 g). Esta mezcla se colocó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas en un hidrogenador de Parr a 3.5 kg/cm^2. La mezcla se filtró a través de Celite y se añadió trietilamina (1.0 ml) a la solución resultante, seguido por evaporación bajo vacío para dar un sólido. El sólido se extrajo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 17 (0.75 g, 60%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 383)

17

95
94

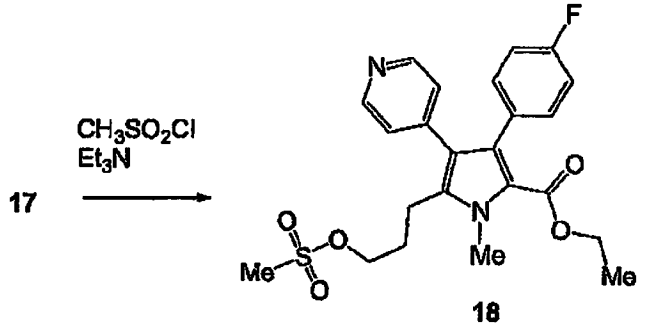
EJEMPLO 18

Ester etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico

(Compuesto 18)

El compuesto 17 (0.7 g, 0.0018 moles) se combinó con trietilamina (0.52 ml, 0.0037 moles) en cloruro de metileno (50 ml) y se enfrió a 10°C. Cloruro de metansulfonilo (0.16 ml, 0.0020 moles) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar un aceite. Este aceite se disolvió en acetato de etilo y se purificó a través de un lecho de SiO_2 (~20 ml) eluyendo con acetato de etilo. La evaporación del solvente bajo vacío dio el compuesto 18 (0.73 g, 87%) como un aceite.

EM (M+1, 375)



18

EJEMPLO 18

Éster etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[3-[(metilsulfonil)oxi]propil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico

(Compuesto 18)

El compuesto 17 (0.7 g, 0.0018 moles) se combinó con trietilamina (0.52 ml, 0.0037 moles) en cloruro de metileno (50 ml) y se enfrió a 10°C. Cloruro de metanosulfonilo (0.18 ml, 0.0020 moles) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar un aceite. Este aceite se disolvió en acetato de etilo y se purificó a través de un lecho de SiO_2 (~20 ml) eluyendo con acetato de etilo. La evaporación del solvente bajo vacío dio el compuesto 18 (0.73 g, 87%) como un aceite.

EM (M+1, 375)

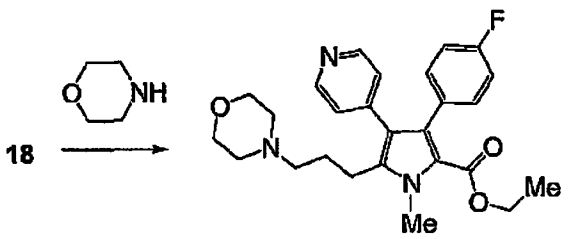
18

EJEMPLO 19

Ester etílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[3-(4-morfolinil)propil]-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 19)

Una mezcla del compuesto 18 (0.15 g, 0.326 mmoles), morfolina (0.5 ml) y cloruro de metileno (25 ml) se puso a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con cloruro de metileno (~100 ml), después se lavó con agua (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar el compuesto 19 como un aceite. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 60°C para dar la sal de diclorhidrato de compuesto 19 (100 mg).

EM (M+1, 452)



19

EJEMPLO 20

Ester metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-(metoxicarbonil)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-1-propanoico (Compuesto 20)

El compuesto 2 (0.57 g, 1.93 mmoles) se puso a reflujo con una

EJEMPLO 19

Hidrocloruro del ácido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 19)

Una mezcla del compuesto 18 (0.15 g, 0.328 mmoles), morfolina (0.5 ml) y cloruro de metileno (25 ml) se puso a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con cloruro de metileno (~100 ml), después se lavó con agua (3 X 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron bajo vacío para dar el compuesto 19 como un aceite. Este aceite se disolvió en éter y HCl 1N en éter se añadió gota a gota y el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío a 60°C para dar la sal de dicloruro de compuesto 19 (100 mg).

EM (M+1, 452)

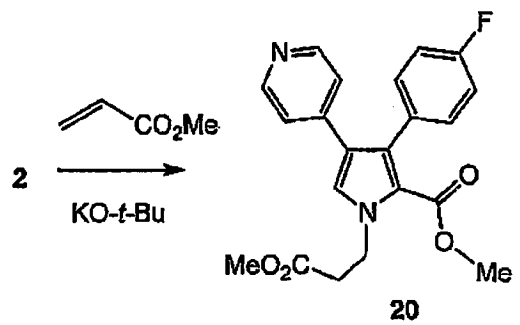
EJEMPLO 20

Éster metílico de ácido 3-(4-fluorofenil)-2-(metoxicarbonil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-1-propanoico (Compuesto 20)

El compuesto 2 (0.57 g, 1.93 mmoles) se puso a reflujo con una

cantidad catalítica de t-butóxido de potasio (21 mg) en acrilato de metilo (6 ml) bajo N_2. La reacción se monitoreó por CCD. Después de 1 hr, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de acrilato de metilo se removió bajo vacío. El residuo se recogió en agua (15 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre carbonato de potasio anhidro. La filtración a través de Celite y la concentración dieron el material crudo. La purificación por cromatografía (gel de sílice 60, 55% de acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto 20 (0.707 g, 96%):

EM (M+1, 383)



20

EJEMPLO 21

Ester metílico de ácido 7-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-oxo-6- (4-piridinil)-1*H*-pirrolizin-2-carboxílico (Compuesto 21)

El compuesto 20 (0.5 g, 1.3 mmoles) se mezcló con tolueno seco (20 ml) y metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 1.05 eq.) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo N_2 y se monitoreó

(6 ml) y trietilamina (75 µl) en acetato de metilo (6 ml) se añadió bajo atmósfera de N$_2$. La reacción se monitorizó por CCD. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de acetato de metilo se retiró bajo vacío. El residuo se recogió en agua (15 ml) y acetato de etilo (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron a través de Celite y el disolvente se retiró bajo vacío. La purificación por cromatografía (gel de sílice 60, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto 52 (0.107 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. La purificación por cromatografía (gel de sílice 60, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto 52 (0.107 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo. La purificación por cromatografía (gel de sílice 60, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto 52 (0.107 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo.

EM (M+1, 383)

EJEMPLO 15

Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5,5-dihidro-5-oxo-7-aza-4a-(4-trifluorometil-fenil)-4H-ciclopenta[b]piridina-2-carboxílico (Compuesto 15)

El compuesto 50 (0.2 g, 0.5 mmoles) se trató con tolueno seco (5 ml) y anhídrido de ácido (0.25 ml) en baño de aceite (125°C) durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a 70°C y se trató con 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0.15 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C para 1 h. La reacción se monitorizó por CCD. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de acetato de metilo se retiró bajo vacío. El residuo se recogió en agua (15 ml) y acetato de etilo (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron a través de Celite y el disolvente se retiró bajo vacío. La purificación por cromatografía (gel de sílice 60, 230-400 mesh, acetato de etilo/hexanos) dio el compuesto 52 (0.107 g, 25% de rendimiento) como un sólido amarillo.

EM (M+1, 383)

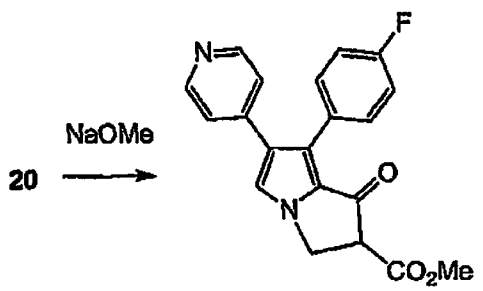
EJEMPLO 15

Éster metílico de ácido 1-(4-fluoro-fenil)-5,5-dihidro-5-oxo-7-aza-4a-(4-trifluorometil-fenil)-4H-ciclopenta[b]piridina-2-carboxílico (Compuesto 15)

El compuesto 50 (0.2 g, 0.5 mmoles) se trató con tolueno seco

por CCD. Después de 1.5 hr, La reacción se completó. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NH_4Cl acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución resultante se filtró a través de Celite, se concentró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 100% acetato de etilo) para dar el compuesto 21 (0.237 g, 52%).

EM (M+1, 351)



21

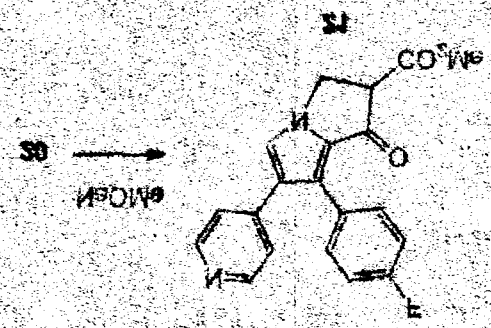
EJEMPLO 22

7-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-6-(4-piridinil)-1*H*-pirrolizin-1-ona (Compuesto 22)

El compuesto 21 (0. 237 g, 0.677 mmoles) se puso a reflujo con hidróxido de sodio (54.2 mg) en agua (15 ml) durante 3 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido acético diluido hasta que el valor del pH estaba cerca de 7. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución después se

El compuesto 21 (0.237 g, 0.677 mmoles) se puso a reflujo con hidróxido de sodio (54.2 mg) en agua (15 ml) durante 3 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con ácido acético diluido hasta que el valor del pH estaba cerca de 7. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución después se

EJEMPLO 22



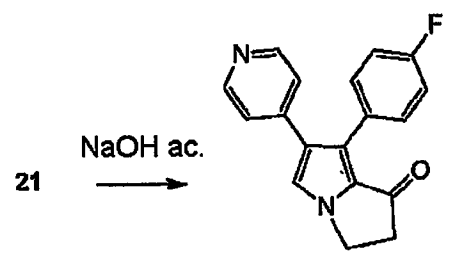
EM (M+1, 321)

acetato de etilo) para dar el compuesto 21 (0.237 g, 52%).

Bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 100% sodio anhidro. La solución resultante se filtró a través de Celite, se concentró combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas temperatura ambiente y se diluyó con NH_4Cl acuoso y acetato de etilo. La por CCD. Después de 1.5 hr, la reacción se completó. La mezcla se enfrió a

filtró a través de una almohadilla de gel de sílice-Celite y se concentró bajo vacío para dar el compuesto 22 (0.194 g, 98%):

EM (M+1, 293)



22

EJEMPLO 23

Ester metílico de ácido 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-[[2-(4-morfolinil)etil]aminol-8-oxo-2-(4-piridinil)-7-indolizincarboxílico (Compuesto 23)

El compuesto 23a (0.25 g, 0.476 mmoles) (síntesis del ejemplo 5) y t-butóxido de potasio (0.059 g, 0.5 mmoles) se disolvieron en THF anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 1 hr bajo N_2. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió con NH_4Cl acuoso y se diluyó con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron a través de Celite y la concentración bajo vacío dio el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 8% metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto 23 (0.14 g, 60%):

filtró a través de una almohadilla de gel de silice-Celite y se concentró hasta vacío para dar el compuesto 22 (0.194 g, 98%).

EM (M+1, 293)

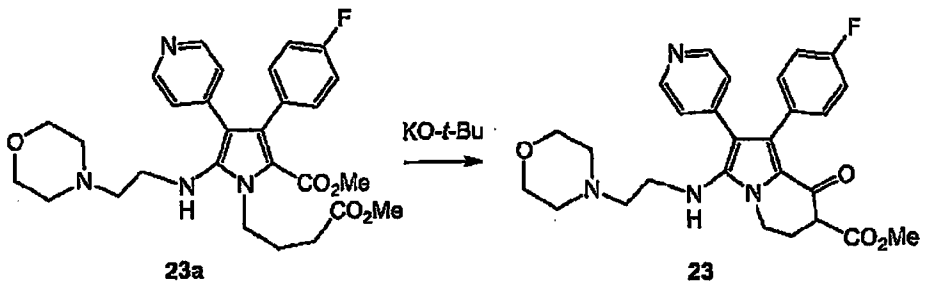
22

EJEMPLO 23

Ester metílico de ácido 1-(4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-3-[(2-(4-morfolinil)etil)amino]-8-oxo-2-(4-piridinil)-7-indolizincarboxílico (Compuesto 23)

El compuesto 23a (0.25 g, 0.476 mmoles) (síntesis del ejemplo 5) y t-butóxido de potasio (0.059 g, 0.5 mmoles) se disolvieron en THF anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 1 hr bajo N_2. La mezcla después se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió con NH_4Cl acuoso y se diluyó con acetato de etilo. La porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron a través de Celite y la concentración bajo vacío dio el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 8% metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto 23 (0.14 g, 60%):

EM (M+1, 493)



23a 23

EJEMPLO 24

1-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-(4-piridinil)-8-(5*H*)-indolizinona (Compuesto 24)

El compuesto 23 (89 mg, 0.18 mmoles) se puso a reflujo con hidróxido de sodio (29 mg) en agua (3 ml) durante 3 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de HCl 6N (1 ml) se añadió cuidadosamente y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 0.5 hr. Después, la reacción se completó y se enfrió a temperatura ambiente, 10% de solución acuosa de hidróxido de sodio se añadió para ajustar el valor de pH a 7-8. La capa acuosa después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron a través de Celite. La concentración bajo vacío y la purificación por cromatografía en columna (10% de metanol/acetato de etilo) dio el compuesto 24 (77 mg, 99%):

EM (M+1, 435)

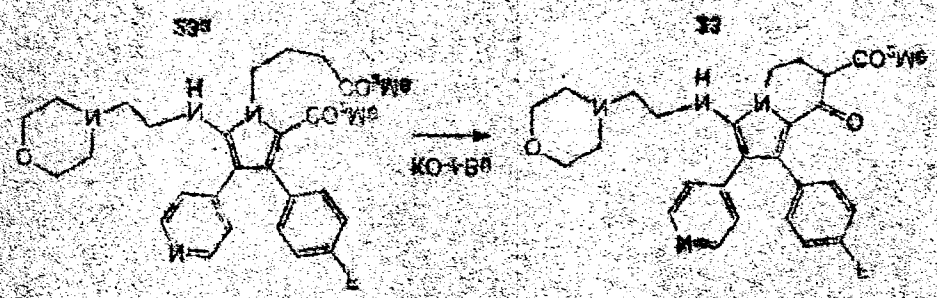
EJEMPLO 24

1-(4-Fluorofenil)-6,7-dihidro-5-[(2-(4-morfolinil)etilfamino]-2-(4-piridinil)-6-

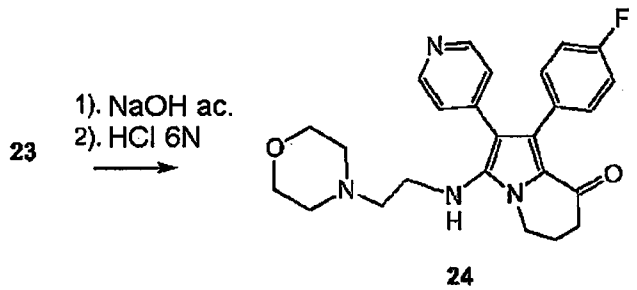
(5H)-indolizinona (Compuesto 24)

El compuesto 23 (89 mg, 0.18 mmoles) se puso a reflujo con hidróxido de sodio (29 mg) en agua (3 ml) durante 3 hr y después se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de HCl 6N (1 ml) se añadió cuidadosamente y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 0.5 hr. Después, la reacción se completó y se enfrió a temperatura ambiente, 10% de solución acuosa de hidróxido de sodio se añadió para ajustar el valor de pH a 7-8. La capa acuosa después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron a través de Celite. La concentración bajo vacío y la purificación por cromatografía en columna (10% de metanol/acetato de etilo) dio el compuesto 24 (77 mg, 99%).

EM (M+1, 483)



EM (M+1, 483)

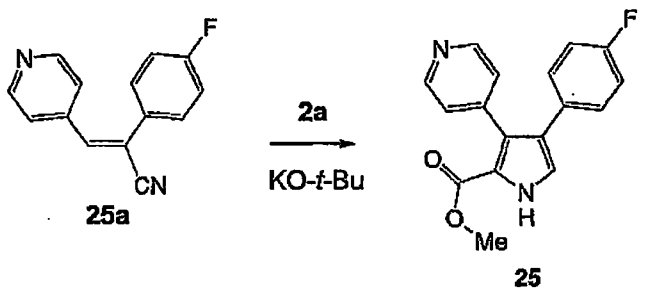


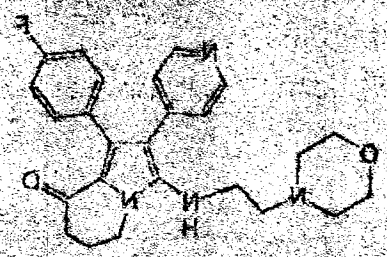
EJEMPLO 25

Ester metílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 25)

El compuesto 25a (25 g, 0.11 moles) e isocianato de metilo (el compuesto 2a, 10.67 ml, 0.11 moles) se disolvieron en tetrahidrofurano seco (800 ml) y se añadió gota a gota a una solución de t-butóxido de potasio (15 g, 0.13 moles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La velocidad de goteo se mantuvo a ~133 ml por hora y la adición se completó a 6 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora se diluyó después con agua destilada. El precipitado resultante se filtró bajo vacío y se secó con aire para dar el compuesto 25 (26.4 g, 80%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 297)





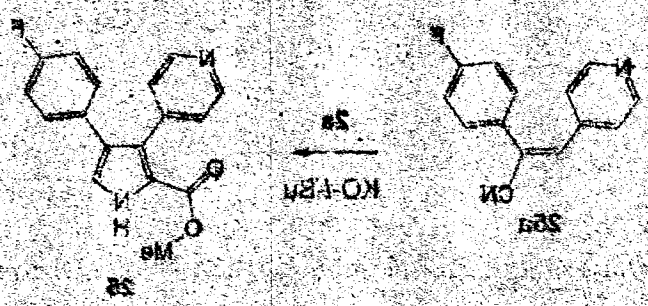
24

EJEMPLO 25

Ester metílico de ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 25)

El compuesto 25a (25 g, 0.11 moles) e isocianato de metilo (el compuesto 2a, 10.67 ml, 0.11 moles) se disolvieron en tetrahidrofurano seco (800 ml) y se añadió gota a gota a una solución de t-butóxido de potasio (15 g, 0.13 moles) en tetrahidrofurano seco (200 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La velocidad de goteo se mantuvo a ~133 ml por hora y la adición se completó a 6 horas. Al completarse, la mezcla de reacción se agitó durante otra hora se diluyó después con agua destilada. El precipitado resultante se filtró bajo vacío y se secó con aire para dar el compuesto 25 (26.4 g, 80%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 297)



25a

25

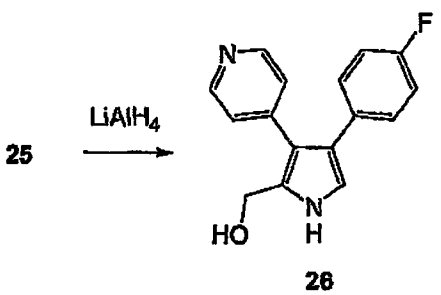
102
101

EJEMPLO 26

4- (4-Fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanol (Compuesto 26)

Se añadió en porciones hidruro de litio-aluminio (1.0 M en THF, 11 ml, 0.036 moles) bajo nitrógeno atmósfera a una solución de compuesto 25 (11.4 g, 0.036 moles) en tetrahidrofurano (400 ml). La reacción se completó después de 4 horas. Al completarse la mezcla de reacción se extinguió con H_2O (5.0 ml), NaOH 1.0 M (4.0 ml) y H_2O (5.0 ml) en forma sucesiva. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó bajo vacío para dar un sólido color canela. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 26 (8.94 g, 90%) como un sólido color canela claro:

EM (M+1, 269)



25 26

EJEMPLO 27

Metansulfonato de 4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-metanol (Compuesto 27)

Cloruro de metansulfonilo (2.56 ml, 0.0223 moles) se añadió a

EJEMPLO 26

(4-Fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanol (Compuesto 26)

Se añadió en porciones hidruro de litio-aluminio (1.0 M en THF, 11 ml, 0.039 moles) bajo nitrógeno atmosfera a una solución de compuesto 25 (11.4 g, 0.039 moles) en tetrahidrofurano (400 ml). La reacción se completó después de 4 horas. Al completarse la mezcla de reacción se extinguió con H_2O (5.0 ml), NaOH 1.0 M (4.0 ml) y H_2O (5.0 ml) en forma sucesiva. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó bajo vacío para dar un sólido color canela. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 26 (8.94 g, 90%) como un sólido color canela claro:

EM (M+1, 269)

26

EJEMPLO 27

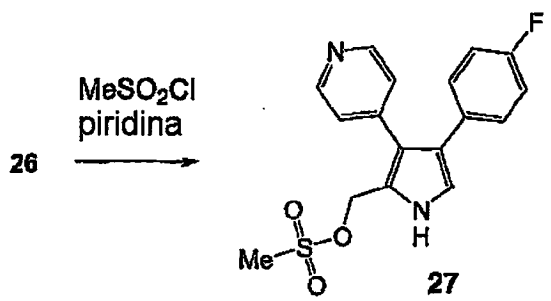
Metanosulfonato de 4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanol

(Compuesto 27)

Cloruro de metanosulfonilo (2.56 ml, 0.0223 moles) se añadió a

temperatura ambiente a una solución agitada de compuesto 26 (6.0 g, 0.0223 moles) en piridina (25 ml) mientras estaba bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto 27 (9.25 g) como un sólido negro seco que se usó sin purificación adicional.

EM (M+1 = 251).



EJEMPLO 28

4-(4-Fluorofenil)-*N*-(fenilmetil)-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-metanamina

(Compuesto 28)

Un exceso de 10 veces de bencilamina (2.0 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución agitada de compuesto 27 (0.50 g) en piridina (10 ml) mientras estaba bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno durante 24 horas para dar un aceite negro. EM (M+1 = 358). El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 28 (0.340 g) como un sólido color canela claro:

EM (M+1, 358)

temperatura ambiente a una solución agitada de compuesto 26 (6.0 g, 0.0223 mol) en piridina (25 ml) mientras estaba bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno para dar el compuesto 27 (7.26 g) como un sólido negro seco que se usó sin purificación adicional.

EM (M+1 = 251).

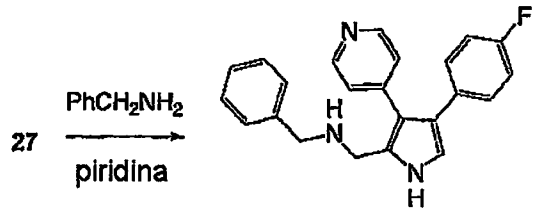
EJEMPLO 28

4-(4-Fluorofenil)-N-(fenilmetil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanamina

(Compuesto 28)

Un exceso de 10 veces de bencilamina (2.0 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución agitada de compuesto 27 (0.50 g) en piridina (10 ml) mientras estaba bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de nitrógeno durante 24 horas para dar un aceite negro. EM (M+1 = 358). El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 50% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto 28 (0.340 g) como un sólido color canela claro.

EM (M+1, 358)



27

28

EJEMPLO 29

7-(4-Fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-(fenilmetil)-8-(4-piridinil)-pirrolo[1,2-a]pirazina (Compuesto 29)

El compuesto 28 (0.500 g, 0.0014 moles) se disolvió en DMSO (50 ml) y la solución se enfrió a 5°C. se añadió en porciones hidruro de sodio (0.033 g, 0.0014 moles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió rápidamente 1,2-dibromoetano en una porción (0.036 ml, 0.0014 moles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (1 X 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 X 100 ml), después con agua (1 X 100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido color canela. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol in acetato de etilo dando el compuesto 29 (0.230 g) como un sólido blanco:

EM (M+1, 384)

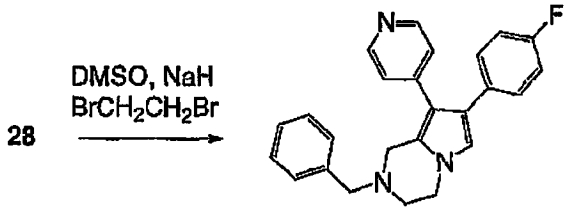
28

EJEMPLO 29

7-(4-Fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-(fenilmetil)-8-(4-piridinil)-pirazino[1,2-a]pirimidina (Compuesto 29)

El compuesto 28 (0.500 g, 0.0014 moles) se disolvió en DMSO (50 ml) y la solución se enfrió a 5°C. Se añadió en porciones hidruro de sodio (0.033 g, 0.0014 moles) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se añadió rápidamente 1,2-dibromoetano en una porción (0.036 ml, 0.0014 moles). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (1 X 250 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3 X 100 ml), después con agua (1 X 100 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido color canela. El sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol in acetato de etilo dando el compuesto 29 (0.230 g) como un sólido blanco:

EM (M+1, 384)



29

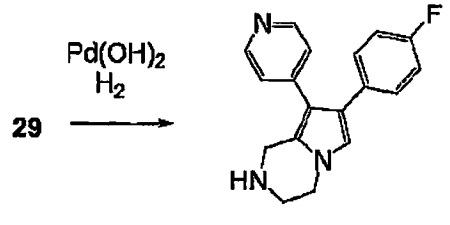
EJEMPLO 30

7-(4-Fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-(4-piridinil)-pirrolo[1,2-a]pirazina

(Compuesto 30)

Hidróxido de paladio [20% en peso de Pd sobre carbón, húmedo (catalizador de Pearlman)] (0.023 g, 10% en peso de compuesto de partida), el compuesto 29 (0.230 g, 0.599 mmoles) y HCl concentrado (1.0 ml) se disolvieron en metanol (100 ml) en una botella de hidrogenación de Parr. El recipiente de reacción se llenó con H_2 (3.5 kg/cm^2) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para remover el Pd y se lavó con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el compuesto 30 (0.080 g, 97%) como un sólido amarillo claro:

EM (M+1, 294)



30

EJEMPLO 29

7-(4-Fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-(4-piridinil)-pirrolo[1,2-a]pirazina

(Compuesto 29)

Hidróxido de paladio [20% en peso de Pd sobre carbón, humedecido (catalizador de Pearlman)] (0.023 g, 10% **en peso de compuesto** de partida), el compuesto 28 (0.230 g, 0.599 mmoles) y HCl concentrado (1.0 ml) se disolvieron en metanol (100 ml) en una botella de hidrogenación de Parr. El recipiente de reacción se llenó con H_2 (3.6 kg/cm^2) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para remover el Pd y se lavó con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar el compuesto 29 (0.080 g, 97%) como un sólido amarillo claro.

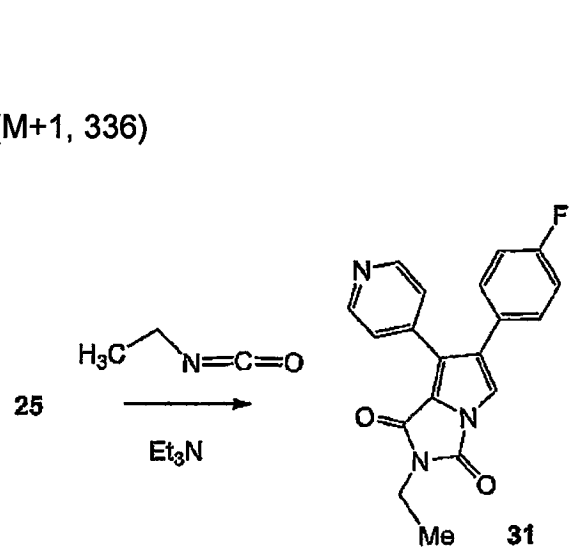
EM (M+1, 294)

EJEMPLO 31

2-Etil-6-(4-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo[1,2-c]imidazolo-1,3(2*H*)-iona (Compuesto 31)

Trietilamina (0.123 ml, 0.00168 moles) e isocianato de etilo (0.207 ml, 0.00168 moles) se añadieron a una solución de compuesto 25 (0.50 g, 0.00168 moles) en cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 5 hr bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo. El aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto 31 (0.50 g, 74%) como un sólido color canela claro:

EM (M+1, 336)



EJEMPLO 31

2-Etil-6-(4-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-1H-pirrolo[1,2-c]imidazolo-1,3(2H)-diona (Compuesto 31)

Trietilamina (0.123 ml, 0.00168 moles) e isocianato de etilo (0.207 ml, 0.00168 moles) se añadieron a una solución de compuesto 25 (0.50 g, 0.00168 moles) en cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla se puso a reflujo durante 5 hr bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo. El aceite resultante se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo para dar el compuesto 31 (0.50 g, 74%) como un sólido color canela claro:

EM (M+1, 336)

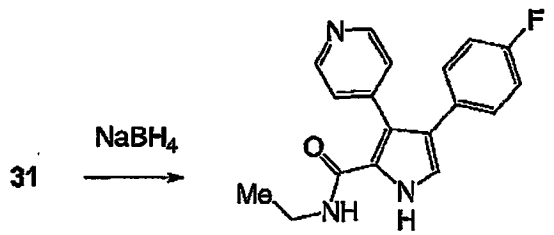
EJEMPLO 32

N-Etil-4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida

(Compuesto 32)

Se añadió borhidruro de sodio (0.10 g, 0.00252 moles) a temperatura ambiente a una solución de compuesto 31 (0.50 g, 0.00125 moles) en etanol (200 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se removió bajo vacío para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo dando el compuesto 32 (0.400 g, 85%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 310)



32

EJEMPLO 33

Acido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico

(Compuesto 33)

Una solución de hidróxido de potasio (0.862 g, 15.4 mmoles) en

EJEMPLO 32

N-Etil-4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxamida

(Compuesto 32)

Se añadió borhidruro de sodio (0.10 g, 0.00252 moles) a temperatura ambiente a una solución de compuesto 31 (0.50 g, 0.00126 moles) en etanol (200 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 4 horas después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo en acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se removió bajo vacío para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en cloruro de metileno y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% de metanol en acetato de etilo dando el compuesto 32 (0.400 g, 86%) como un sólido blanco:

EM (M+1, 310)

EJEMPLO 33

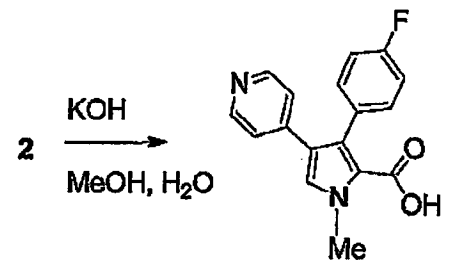
Acido 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico

(Compuesto 33)

Una solución de hidróxido de potasio (0.852 g, 15.4 mmoles) en

agua (10 ml) se añadió al compuesto 2 (0.500 g, 1.54 mmoles) disuelto en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, después se concentró bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 X 10 ml). El pH se ajustó después a neutro usando cloruro de amonio sólido, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 33 (0.391 g, 86%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.2 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.05 (2H, t), 6.95 (2H, d), 4.0 (3H, s).



33

EJEMPLO 34

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-*N*-(2-oxo-2-feniletil)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (Compuesto 34)

El compuesto 33 (0.400 g, 1.35 mmoles), clorhidrato de 2-aminoacetofenona (0.301 g, 1.75 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.647 g, 3.37 mmoles), 1-hidoxibenzotriazol hidratado (0.456 g, 3.37 mmoles), trietilamina (0.491 g, 4.85 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se dejó

agua (10 ml) se añadió al compuesto 2 (0.500 g, 1.64 mmoles) disuelto en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas, después se concentró bajo vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 X 10 ml). El pH se ajustó después a neutro usando cloruro de amonio sólido, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 33 (0.391 g, 86%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.2 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.08 (2H, t), 6.85 (2H, d), 4.0 (3H, s).

16

15

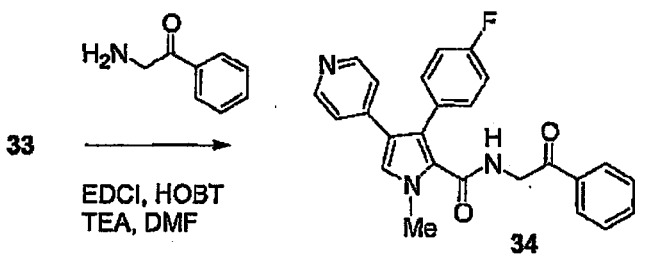
EJEMPLO 34

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-N-(2-oxo-2-feniletil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrole-2-carboxamida (Compuesto 34)

20 El compuesto 33 (0.400 g, 1.35 mmoles), clorhidrato de 2-aminoacetofenona (0.301 g, 1.75 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0.647 g, 3.37 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0.456 g, 3.37 mmoles), trietilamina (0.491 g, 4.85 mmoles) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (8 ml) y la mezcla se dejó

agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (90 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se dejó secar con aire sobre el filtro de vacío para dar el producto deseado, compuesto 34. Después el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (1 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 34 como un sólido. Los sólidos combinados se purificaron usando cromatografía en columna para dar el compuesto 34 deseado (0.366 g, 66%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.40 (2H, bs), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, t), 7.6 (2H, t), 7.3 (2H, m), 7.18 (2H, t), 7.05 (1H, d), 6.95 (2H, bs), 6.35 (1H, bs), 4.7 (2H, d), 4.0 (3H, s).



EJEMPLO 35

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1*H*-pirrol-3-il]piridina

(Compuesto 35)

El compuesto 35a (62.0 mg, 0.183 mmoles) (síntesis del ejemplo 34) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y tetracloruro de carbono (0.8 ml). Trietilamina (0.2 ml), trifenilfosfina (144.0 mg) se añadieron

agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (90 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se dejó **secar con aire sobre el filtro de vacío para dar el producto** deseado, compuesto 34. Después el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (1 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de **secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío** para dar el compuesto 34 como un sólido. Los sólidos combinados se purificaron usando cromatografía en columna para dar el compuesto 34 deseado (0.365 g, 69%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.40 (2H, **bs**), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, t), 7.6 (2H, t), 7.3 (2H, m), 7.18 (2H, t), 7.05 (1H, d), 6.55 (2H, **bs**), 6.35 (1H, **bs**), 4.7 (2H, d), 4.0 (3H, s).

EJEMPLO 35

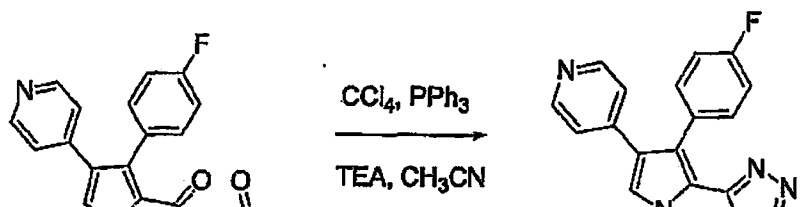
4-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-pirrol-3-il]piridina

(Compuesto 35)

El compuesto 35a (62.0 mg, 0.183 mmoles) (síntesis del ejemplo 34) **se disolvió en acetonitrilo anhidro** (10 ml) y tetracloruro de carbono (0.8 ml). Trietilamina (0.2 ml), trifenilfosfina (144.0 mg) **se añadieron**

secuencialmente a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se extinguió con agua, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó con una solución de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se separaron, se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y concentraron bajo vacío para dar un residuo oleoso. El residuo se purificó con cromatografía en columna para dar el compuesto 35 (38.1 mg, 65%) como un sólido blanco:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.15-8.4 (3H, m), 6.8-7.20 (7H, m), 4.05 (3H, s).



35a 35

EJEMPLO 36

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(5-fenil-2-oxazolil)-1*H*-pirrol-3-il]piridina

(Compuesto 36)

Cloruro de tricloroacetilo (0.027 ml, 0.242 mmoles) y piridina (0.040 ml, 0.484 mmoles), se añadieron a una solución de compuesto 34 (0.050 g, 0.121 mmoles) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 1 hora, se diluyó con diclorometano (10 ml),

35a 35

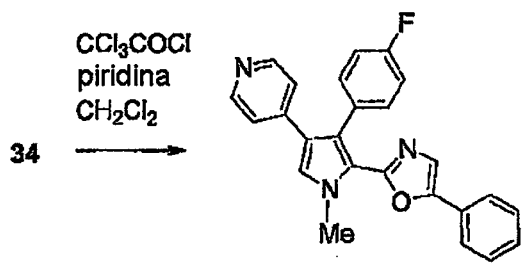
EJEMPLO 36

N-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(5-fenil-2-oxazolil)-1H-pirrol-3-il]pindina (Compuesto 36)

Cloruro de tricloroacetilo (0.027 ml, 0.242 mmoles) y piridina (0.040 ml, 0.484 mmoles), se añadieron a una solución de compuesto 34 (0.050 g, 0.121 mmoles) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 1 hora, se diluyó con diclorometano (10 ml),

después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), ácido cítrico 1N (5 ml), agua (5 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido café. El sólido se purificó sobre una placa de cromatografía de capa delgada preparativa para dar el compuesto 36 deseado (0.0263 g, 55%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.3 (5H, m), 7.2 (2H, d), 7.1 (3H, m), 7.0 (2H, d), 4.15 (3H, S).



36

EJEMPLO 37

3-(4-Fluorofenil)-*N*-metoxi-*N*,1-dimetil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxamida (Compuesto 37)

Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (5.0 ml, 10.1 mmoles) a una solución de compuesto 3 enfriada (-10°C) (0.500 g, 1.54 mmoles) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.496 g, 5.08 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0.75 horas, después se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío para dar el

después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), ácido clorhídrico 1N (5 ml), agua (5 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar un sólido café. El sólido se purificó sobre una placa de cromatografía de capa delgada preparativa para dar el compuesto 36 deseado (0.0263 g, 55%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.3 (5H, m), 7.2 (2H, d), 7.1 (3H, m), 7.0 (2H, d), 4.15 (3H, S).

36

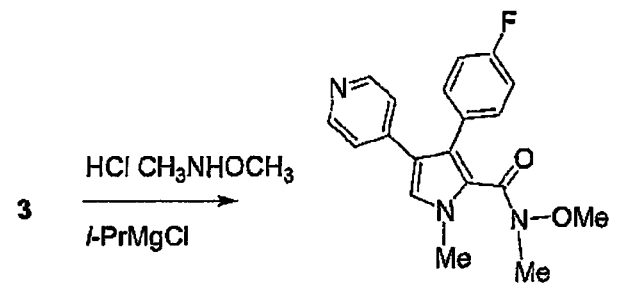
EJEMPLO 37

3-(4-Fluorofenil)-N-metoxi-N,1-dimetil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxamida (Compuesto 37)

Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (5.0 ml, 10.1 mmoles) a una solución de compuesto 3 anterior (-10°C) (0.500 g, 1.54 mmoles) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0.496 g, 5.08 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0.75 horas, después se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo vacío para dar el

compuesto 37 deseado (0.507 g, 97%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.40 (2H, d), 7.15 (2H, m), 7.0 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.45 (3H, s), 2.95 (3H, s).



37

EJEMPLO 38

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxaldehído

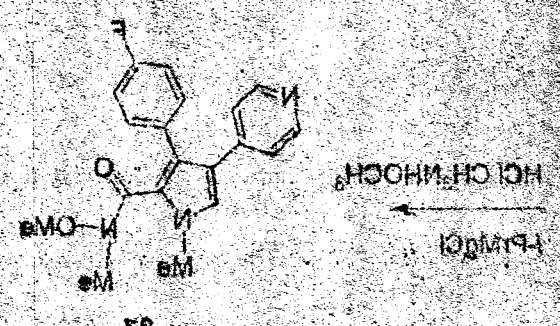
(Compuesto 38)

Una solución de compuesto 37 (0.500 g, 1.47 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió lentamente a hidruro de litio-aluminio (8.0 ml, 8.0 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se extinguió lentamente con sulfato de sodio decahidratado y se dejó agitar durante la noche. Los sólidos resultantes se filtraron después se lavaron con tetrahidrofurano. Los compuestos orgánicos se concentraron bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó sobre una placa de cromatografía de capa delgada preparativa para dar el compuesto 38 deseado (0.317 g, 77%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9.45 (1H, s), 8.40 (2H, d), 7.3 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.0 (2H, d), 4.1 (3H, s).

compuesto 37 deseado (0.507 g, 97%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.40 (2H, d), 7.15 (2H, m), 7.0 (5H, m), 3.75 (3H, s), 3.45 (3H, s), 2.95 (3H, s).



37

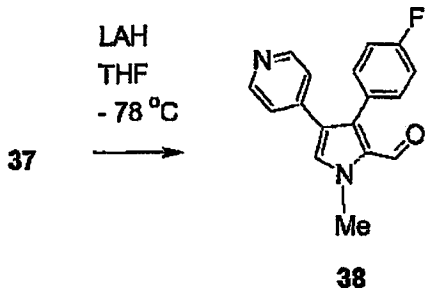
EJEMPLO 38

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxaldehido

(Compuesto 38)

Una solución de compuesto 37 (0.500 g, 1.47 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió lentamente a hidruro de litio-aluminio (8.0 ml, 8.0 mmoles) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se extinguió lentamente con sulfato de sodio decahidratado y se dejó agitar durante la noche. Los sólidos resultantes se filtraron después se lavaron con tetrahidrofurano. Los compuestos orgánicos se concentraron bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó sobre una placa de cromatografía de capa delgada preparativa para dar el compuesto 38 deseado (0.317 g, 77%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9.45 (1H, s), 8.40 (2H, d), 7.3 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.0 (2H, d), 4.1 (3H, s).



EJEMPLO 39

1-[3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrol-2-il]etanona

(Compuesto 39)

El compuesto 37 (98.1 mg, 0.289 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter, 0.1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió en tres porciones una solución de MeMgBr adicional (0.6 ml) durante las siguientes 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso y se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con una solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó con cromatografía en columna para dar el compuesto 39 deseado (57.5 mg, 71%):

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, m), 6.90-7.25 (7H, m), 4.00 (3H, s), 1.89 (3H, s).

1.86 (3H, s)

20 ^{1}H RMN ($CDCl^3$) δ 8.35 (2H, m), 6.90-7.25 (7H, m), 4.00 (3H, s), cromatografía en columna para dar el compuesto 38 deseado (57.5 mg, 71%); filtró y se concentró bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó con una solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se lavaron con amonio acuoso y se dejó agitar durante 5 minutos. La mezcla resultante se las siguientes 48 horas. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de añadió en tres porciones una solución de MeMgBr adicional (0.6 ml) durante 0.1 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió promuro de metilmagnesio (3.0 M en éter

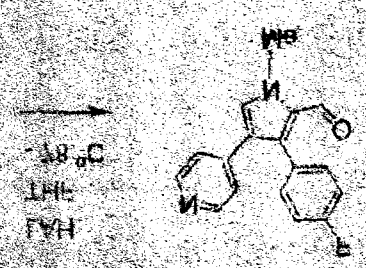
10 El compuesto 37 (98.1 mg, 0.289 mmoles) se disolvió en

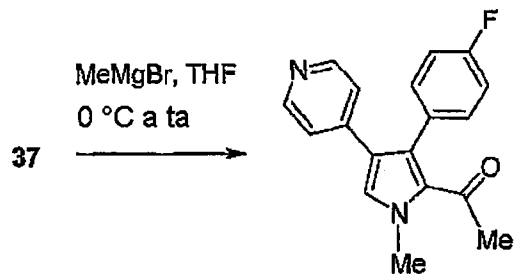
(Compuesto 38)

1-[3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4-(4-piridinil)-1H-pirrol-2-ilcetanona

ELEMPLO 38

38





39

EJEMPLO 40

3-(4-Fluorofenil)-□,1-dimetil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanol

(Compuesto 40)

El compuesto 39 (32.1 mg, 0.115 mmoles) se disolvió en etanol absoluto (1.5 ml) e hidruro de sodio-boro (15.0 mg) se añadió en una porción a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se extinguió con agua, después se dejó agitar durante 10 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó con cromatografía en columna para dar el compuesto deseado 40 (31.0 mg, 96%) como un sólido blanco:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.25 (2H, m), 6. 85-7. 20 (7H, m), 4.96 (1 H, q), 3.90 (3H, s), 2.20 (1 H, br), 1.57 (3H, d).

EJEMPLO 40

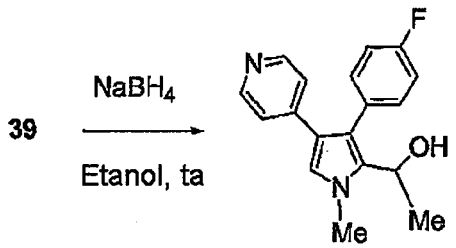
3-(4-Fluorofenil)-1,4-dimetil-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-metanol

(Compuesto 40)

El compuesto 39 (32.1 mg, 0.115 mmoles) se disolvió en etanol absoluto (1.5 ml) e hidruro de sodio-boro (15.0 mg) se añadió en una porción a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se extinguió con agua, después se dejó agitar durante 10 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo vacío a un residuo oleoso. El residuo se purificó con cromatografía en columna para dar el compuesto deseado 40 (31.0 mg, 96%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.25 (2H, m), δ 85-7. 20 (7H, m), 4.96 (1 H, d), 3.90 (3H, s) 2.20 (1 H, br), 1.57 (3H, d).

145
114



39 40

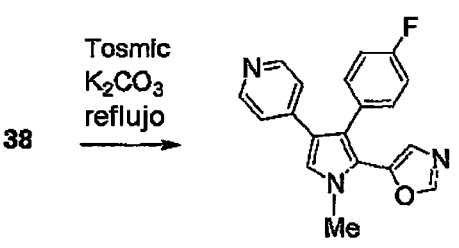
EJEMPLO 41

4-[4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(5-oxazolil)-1*H*-pirrol-3-il]piridina

(Compuesto 41)

El compuesto 38 (0.025 g, 0.089 mmoles), isocianuro de tosilmetilo (0.027 g, 0.143 mmoles) y carbonato de potasio (0.019 g, 0.143 mmoles) se agitaron a reflujo en metanol (2.5 ml) durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (1 x 10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 41 deseado (0.028 g, 98%) como un sólido amarillo claro:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.9 (1 H, s), 7.1 (3H, m), 7.0 (4H, m), 6.75 (1H, s), 3.75 (3H, s).



38 41

40

EJEMPLO 41

4-(4-(4-Fluorofenil)-1-metil-5-(5-oxazolil)-1H-pirrol-3-il)piridina

(Compuesto 41)

El compuesto 38 (0.025 g, 0.089 mmoles), isolanuro de tosilmetilo (0.027 g, 0.143 mmoles) y carbonato de potasio (0.019 g, 0.143 mmoles) se agitaron a reflujo en metanol (2.5 ml) durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), después se lavó con agua (2 x 5 ml), salmuera (1 x 10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se filtró y el solvente se removió bajo vacío para dar el compuesto 41 deseado (0.028 g, 98%) como un sólido amarillo claro:

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.35 (2H, d), 7.9 (1 H, s), 7.1 (3H, m), 7.0 (4H, m), 6.75 (1H, s), 3.75 (3H, s).

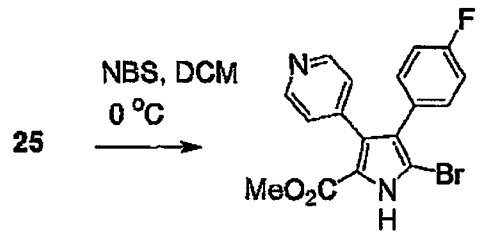
41

EJEMPLO 42

Ester metílico de ácido 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 42)

El compuesto 25 (0.592 g, 2 mmoles) se mezcló con cloruro de metileno anhidro (15 ml) y NBS (0.463 g, 2.6 mmoles)se añadió en porciones a 0°C. Después de 5 minutos, los precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto 42 del producto (0.502 g). El filtrado se diluyó con agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (carbonato de potasio anhidro), se filtró a través de Celite y la concentración bajo vacío dio el producto crudo. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) dio un cultivo adicional de compuesto 42 (0.1 g). El rendimiento total de compuesto 42 fue 80%.

EM (M+1, 375)



42

EJEMPLO 42

Éster metílico de ácido 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-3-(4-piridinil)-1H-pirrole-2-carboxílico (Compuesto 42)

El compuesto 25 (0.592 g, 2 mmoles) se mezcló con cloruro de metileno anhidro (15 ml) y NBS (0.403 g, 2.6 mmoles) se añadió en porciones a 0°C. Después de 5 minutos, los precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto 42 del producto (0.502 g). El filtrado se diluyó con agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó (carbonato de potasio anhidro), se filtró a través de Celite y la concentración bajo vacío dio el producto crudo. La purificación por cromatografía (gel de sílice, 50% acetato de etil/hexanos) dio un cultivo adicional de compuesto 42 (0.1 g). El rendimiento total de compuesto 42 fue 80%.

EM (M+1, 375)

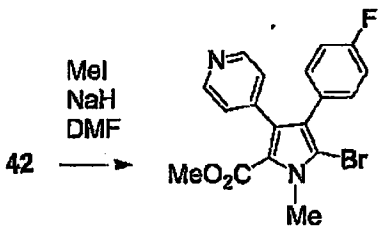
42

EJEMPLO 43

Ester metílico de ácido 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 43)

Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 14.1 mg, 0.352 mmoles) a una solución de compuesto 42 (0.12 g, 0.32 mmoles) en DMSO (2 ml) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió yoduro de metilo (0.022 ml, 0.352 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y después se extinguió con agua (10 ml). El precipitado amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto 43 (0.101 g, 81%).

EM (M+1, 390)



43

EJEMPLO 44

Ester metílico de 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[3-(4-morfolinil)-1-propinil]-3-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 44)

Una mezcla del compuesto 43 (0.243 g, 0. 625 mmoles), N-

EJEMPLO 43

Éster metílico de ácido 5-bromo-4-(4-fluorofenil)-1-metil-3-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 43)

Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 14.1 mg, 0.352 mmoles) a una solución de compuesto 42 (0.12 g, 0.32 mmoles) en DMSO (2 ml) bajo N_2. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, después se añadió yoduro de metilo (0.022 ml, 0.352 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos y después se extinguió con agua (10 ml). El precipitado amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto 43 (0.101 g, 81%).

EM (M+1, 359)

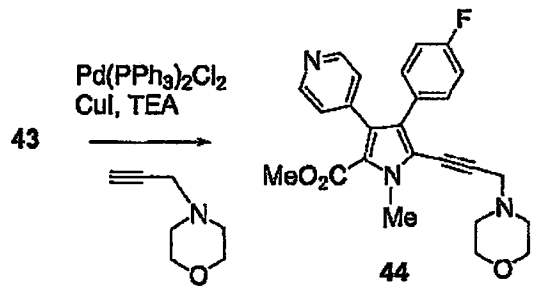
EJEMPLO 44

Éster metílico de 4-(4-fluorofenil)-1-metil-5-[3-(4-morfolinil)-1-propinil]-3-(4-piridinil) 1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 44)

Una mezcla del compuesto 43 (0.243 g, 0.625 mmoles), N-

propargilmorfolina (0.195 g, 1.562 mmoles), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10% molar, 43.9 mg), PPH_3 (5% molar, 8.2 mg) y TEA (1.875 mmol, 0.26 ml) en THF anhidro (3 ml) se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió CuI (2.4% molar, 2.9 mg) y la mezcla resultante se calentó a 60°C bajo N_2 y se monitoreó por CCD. Después de 16 hr, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre carbonato de potasio anhidro. La filtración a través de Celite y la concentración bajo vacío dieron el producto crudo. La purificación por cromatografía (gel de sílice, metanol/acetato de etilo) dio el compuesto 44 (0.17 g, 63%).

EM (M+1, 434)



EJEMPLO 45

Acido 3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 45)

Una mezcla del compuesto 2 (3.0 g, 0.0101 moles), acetato de 2-

EM (M+1, 434)

EJEMPLO 45

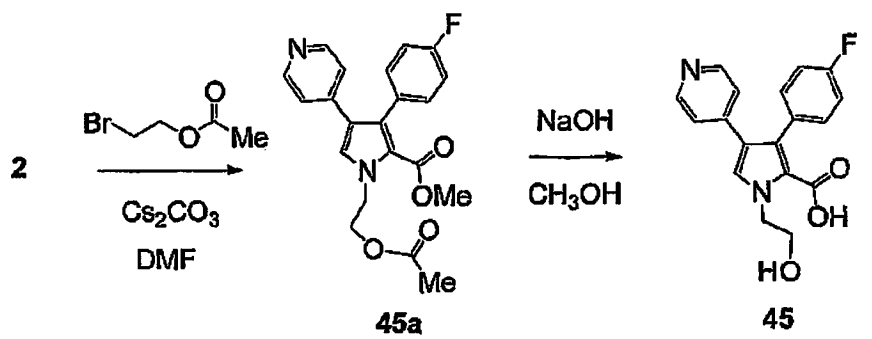
Ácido 3-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxietil)-4-(4-piridinil)-1H-pirrolo-2-carboxílico (Compuesto 45)

Una mezcla del compuesto 2 (3.0 g, 0.0101 moles), acetato de 2-

bromoetilo (1.34 ml, 0.0122 moles) y carbonato de cesio (3.96 g, 0.0122 moles) en DMF (50 ml) se calentó a 55°C durante 7 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1 X 50 ml), salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo 45a resultante se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Una mezcla del compuesto 45a y NaOH (2N, 50 ml, 0.101 moles) en metanol (250 ml) se calentó a 65°C durante la noche, se concentró y el residuo resultante se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). La capa acuosa se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 X 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se trituró con éter y el precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto 45 (2.40 g, 73% de rendimiento para 2 pasos 2):

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.33-8.28 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.23-7.10 (4H, m), 6.94-6.90 (2H, d), 4.47-4.41 (2H, t), 3.77-3.73 (2H, t).



bromoetilo (1.34 ml, 0.0122 moles) y carbonato de cesio (3.96 g, 0.0122 moles) en DMF (50 ml) se calentó a 55°C durante 7 hr. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1 X 50 ml), salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo 45a resultante se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Una mezcla del compuesto 45a y NaOH (2N, 50 ml, 0.101 moles) en metanol (250 ml) se calentó a 65°C durante la noche, se concentró y al residuo resultante se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). La capa acuosa se neutralizó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 X 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se filtró con éter y el precipitado se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto 45 (2.40 g, 73% de rendimiento para 2 pasos 2).

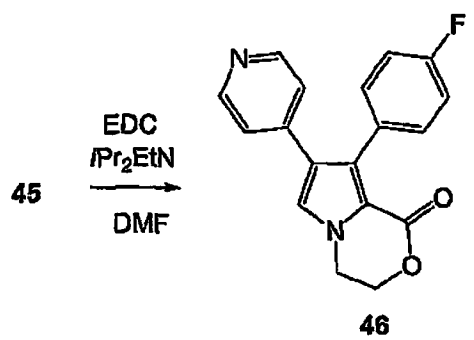
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.33-8.28 (2H, d), 7.62 (1H, s), 7.23-7.10 (4H, m), 6.94-6.90 (2H, d), 4.47-4.41 (2H, t), 3.77-3.73 (2H, t).

EJEMPLO 46

8-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidro-7-(4-piridinil)-1*H*-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-ona (Compuesto 46)

El compuesto 45 (0.050 g, 0.153 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (0.035 g, 0.184 mmoles) se mezclaron con DMF (5 ml) e i-Pr_2EtN (0.060 ml, 0.337 mmoles) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se extinguió con H_2O (20 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con éter. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto 46 (23 mg, 49%):

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.50-8.47 (d, 2H), 7.73 (1H, s), 7.27-7.14 (4H, m), 7.00-6.96 (2H, d), 4.67-4.63 (2H, t), 4.41-4.35 (2H, t).



46

EJEMPLO 46

9-(4-Fluorofenil)-3,4-dihidro-7-(4-piridinil)-1H-pirrolo[2,1-c][1,4]oxazin-1-ona (Compuesto 46)

El compuesto 45 (0.050 g, 0.153 mmoles) y clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) (0.035 g, 0.184 mmoles) se mezclaron con DMF (5 ml) e i-Pr$_2$EtN (0.060 ml, 0.337 mmoles) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se extinguió con H_2O (20 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y se filtraron. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo resultante se trituró con éter. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto 46 (23 mg, 49%):

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.50-8.47 (d, 2H), 7.73 (1H s), 7.27-7.14 (4H, m), 7.00-6.96 (2H, d), 4.67-4.63 (2H, t), 4.41-4.35 (2H, t).

45

46

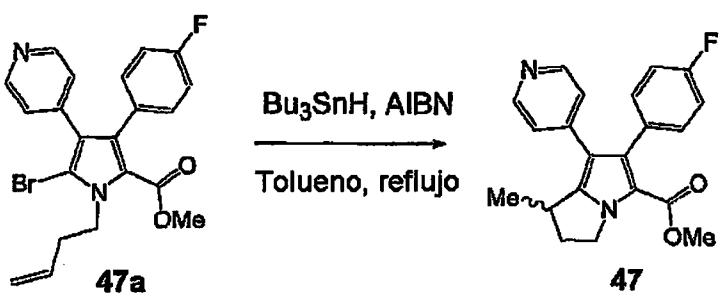
121
120

EJEMPLO 47

Ester metílico de 6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-7-(4-piridinil)-1*H*-pirrolizin-5-carboxílico (Compuesto 47)

Una solución de compuesto 47a (0.0422 g, 0.0983 mmoles) (síntesis del ejemplo 4) y AIBN (0.005 g, 0.0295 mmoles) en tolueno (8.0 ml) se calentó a reflujo y una solución de Bu_3SnH (1N, 0.0661 ml, 0.246 mmoles) en tolueno (4 ml) se añadió durante un período de 10 min. La mezcla se puso a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El líquido resultante se trató con EtOAc (6 ml), KF (0.256 g) y H_2O (0.233 ml). Esta solución se agitó durante 0.5 hr a temperatura ambiente. Después se añadió carbonato de potasio a la mezcla y los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró bajo vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 6:4) para dar el compuesto 47 (0.017 g, 52%).

EM (M+1, 351)



47a 47

EJEMPLO 47

éster metílico de 6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1-metil-7-(4-piridinil)-1H-pirrolizin-5-carboxílico (Compuesto 47)

Una solución de compuesto 47a (0.0422 g, 0.0983 mmoles) (síntesis del ejemplo 4) y AIBN (0.005 g, 0.0295 mmoles) en tolueno (8.0 ml) se calentó a reflujo y una solución de Bu_3SnH (1N, 0.0861 ml, 0.246 mmoles) en tolueno (4 ml) se añadió durante un período de 10 min. La mezcla se puso a reflujo durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El líquido resultante se lavó con EtOAc (6 ml), KF (0.256 g) y H_2O (0.233 ml). Esta solución se agitó durante 0.5 hr a temperatura ambiente. Después se añadió carbonato de potasio a la mezcla y los sólidos se filtraron. La solución resultante se concentró bajo vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (acetato de etil:hexano = 8:4) para dar el compuesto 47 (0.017 g, 52%).

EM (M+1, 351)

Ensayos y actividad biológicos

A. Ensayos de enzima *in vitro* para inhibición de p38

Ensayo 1

6xHis-p38 recombinante purificado y GST-ATF2 (ambos expresados en Baculovirus) se utilizaron como enzima y sustrato en el ensayo de inhibición de p38 de los inventores de la presente invención. La reacción enzimática se realizó en la placa de ELISA de 96 pozos revestida con anticuerpo anti-GST.

Una placa de ELISA de 96 pozos se revistió con 100 µl/pozo de anticuerpo anti-GST (de Amersham) a una concentración de 2 µg/ml y se incubó durante la noche a 4°C. La placa de ELISA fue bloqueada con 100 µl/pozo de 1% de BSA a 25°C durante por lo menos 2 horas, después la placa se lavó con 300 µl de PBST. La reacción enzimática se inició añadiendo 10 µl de proteína recombinante p38 (0.05 nM en concentración final), 10 µl de compuesto en concentración deseada, 10 µl de sustratos (670 µM de ATP, 200 nM de GST-ATF2 en concentración final) y 70 µl de regulador de pH de reacción (50 mM de HEPES, pH 7.4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$) y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 min. El lavado de la placa de reacción con 3X300 µl /pozo de PBST detuvo la reacción enzimática. La detección del sustrato de ATF2 fosforilado se hizo añadiendo 100 µl de anticuerpo anti-Pi-ATF2 (de señalización de célula) a una dilución de 1:200. La mezcla se incubó a 25°C durante 30 min. Una solución de 100 µl de anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con HRP (de Pierce) a una dilución de 1:250 se añadió y la

Ensayos y actividad biológicos

A. Ensayos de enzima in vitro para inhibición de p38

Ensayo 1

6xHis-p38 recombinante purificado y GST-ATF2 (ambos expresados en Baculovirus) se utilizaron como enzima y sustrato en el ensayo de inhibición de p38 de los inventores de la presente invención. La reacción enzimática se realizó en la placa de ELISA de 96 pozos revestida con anticuerpo anti-GST.

Una placa de ELISA de 96 pozos se revistió con 100 µl/pozo de anticuerpo anti-GST (de Amersham) a una concentración de 2 µg/ml y se incubó durante la noche a 4°C. La placa de ELISA fue bloqueada con 100 µl/pozo de 1% de BSA a 25°C durante por lo menos 2 horas, después la placa se lavó con 300 µl de PBST. La reacción enzimática se inició añadiendo 10 µl de proteína recombinante p38 (0.05 nM en concentración final), 10 µl de compuesto en concentración deseada, 10 µl de sustratos (670 µM de ATP, 200 nM de GST-ATF2 en concentración final) y 70 µl de regulador de pH de reacción (50 mM de HEPES, pH 7.4, 100 mM de NaCl, 10 mM de $MgCl_2$) y la mezcla se incubó a 37°C durante 30 min. El lavado de la placa de reacción con 3X300 µl/pozo de PBST detuvo la reacción enzimática. La detección del sustrato de ATF2 fosforilado se hizo añadiendo 100 µl de anticuerpo anti-Pi-ATF2 (de señalización de célula) a una dilución de 1:200. La mezcla se incubó a 25°C durante 30 min. Una solución de 100 µl de anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado con HRP (de Pierce) a una dilución de 1:250 se añadió y la

mezcla se incubó a 25°C durante 30 min. La placa se lavó con 6 X 300 µl de PBST y después se añadieron 100 µl de sustrato de OPD (de Sigma). La mezcla se incubó a 25°C durante 10 minutos antes de añadir 100 µl de H_2SO_4 3N. La placa se leyó a 490 nm.

El % de inhibición de cada prueba el compuesto se calculó mediante la siguiente fórmula: % de inhibición = [1- (muestra -BKG)/ (CTRL-BKG)] x 100. La CI50 de cada compuesto de prueba se determinó por medio de una curva de titulación de dosis de 8 puntos triplicada por el programa Prism GraphPad.

Ensayo 2

Una solución (38 µl) de recombinante p38 purificado (6xHis-p38 expresado en *E. coli*), sustrato de proteína básico de mielina (determinado empíricamente), y un regulador de pH 7.5 (Hepes: 25 mM, MgCl2: 10 mM, $MnCl_2$: 10 mM) se añadieron a 92 pozos de una placa de polipropileno de fondo redondo de 96- pozos. La cantidad de enzima se determinó empíricamente con base en el intervalo lineal del ensayo y la relación de señal a ruido aceptable. Los pozos restantes se usaron para control ("CTRL") y fondo ("BKG"). El CTRL se preparó con la enzima, regulador de pH de fosfato y 2% de DMSO, y el BKG se preparó con pH de fosfato y 2% de DMSO.

Una solución (12 µl) del compuesto de prueba en DMSO se añadió a los pozos de prueba. Los compuestos se diluyeron a 125 µM en 10% de DMSO/H_2O y se sometieron a ensayo a 25 µl en donde la concentración

de DMSO\H$_2$O y se sometieron a ensayo a 25 µl en donde la concentración añadió a los pozos de prueba. Los compuestos se diluyeron a 125 µM en 10% y 2% de DMSO. y el BKG se preparó con pH de fosfato y 2% de DMSO.

Una solución (12 µl) del compuesto de prueba en DMSO se fondo ("BKG"). El CTRL se preparó con la enzima, regulador de pH de fosfato a ruido aceptable. Los pozos restantes se usaron para control ("CTRL") y empíricamente con base en el intervalo lineal del ensayo y la relación de señal fondo redondo de 96- pozos. La cantidad de enzima se determinó MnCl$_2$: 10 mM) se añadieron a 82 pozos de una placa de polipropileno de empíricamente), y un regulador de pH 7.5 (Hepes: 25 mM. MgCl2: 10 mM. expresado en E. coli), sustrato de proteína básico de mielina (determinado Una solución (38 µl) de recombinante p38 purificado (6xHis-p38

Ensayo 2

Prism GraphPad.

de una curva de titulación de dosis de 8 puntos triplicada por el programa BKG)] x 100. La CI50 de cada compuesto de prueba se determinó por medio mediante la siguiente fórmula: % de inhibición = [1- (muestra -BKG)/ (CTRL-

El % de inhibición de cada prueba el compuesto se calculó

5

3h. La placa se leyó a 490 nm.

mezcla se incubó a 25°C durante 10 minutos antes de añadir 100 µl de H_2SO_4

PBST y después se añadieron 100 µl de sustrato de OPD (de Sigma). La

mezcla se incubó a 25°C durante 30 min. La placa se lavó con 6 X 300 µl de

final de DMSO fue de 2%. La solución de ATP/^{33}P-ATP (10 µl que contenía 50 µM de ATP no marcado y 1 µCi ^{33}P-ATP) se añadió a todos los pozos y las placas completas se mezclaron y se incubaron a 30°C durante 30 minutos. 50% de TCA/10 mM de fosfato de sodio (60 µl) enfriado con hielo se añadió a cada pozo y las placas se mantuvieron sobre hielo durante 15 minutos. Los contenidos de cada pozo se transfirieron a los pozos de una placa de filtro de 96 pozos (Millipore, Multiscreen-DP) y la placa de filtro se colocó sobre un múltiple de vacío equipado con una charola de recolección de desechos. Los pozos se lavaron cinco veces con 10% de TCA/10 mM de fosfato de sodio (200 µl) bajo vacío. Se añadió escintilante MicroScint-20, y las placas se sellaron usando laminas de Topseal-S y se contaron en un contador de escintilación Packard TopCount usando un programa ^{33}P liquid con corrección de extinción de color, en donde el resultado es en cpm con extnción de color corregida. El % de inhibición de cada compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula: % de inhibición = [1- (muestra-BKG)/(CTRL-BKG)] x 100.

Aunque los compuestos se probaron inicialmente a 1 µM, cuando se garantizó, los compuestos también se probaron a incrementos de 4 veces por arriba y por debajo de esa concentración. Además, la CI_{50} se calculó para algunos compuestos usando el programa de ajuste de curva de 4 parámetros Deltagraph.

final de DMSO fue de 2%. La solución de ATP/^{33}P-ATP (10 µl que contenía 50 µl de ATP no marcado y 1 µCi ^{33}P-ATP) se añadió a todos los pozos y las placas completas se mezclaron y se incubaron a 30°C durante 30 minutos. 50% de TCA/10 mM de fosfato de sodio (60 µl) enfriado con hielo se añadió a cada pozo y las placas se mantuvieron sobre hielo durante 15 minutos. Los contenidos de cada pozo se transfirieron a los pozos de una placa de filtro de 96 pozos (Millipore, Multiscreen-DP) y la placa de filtro se colocó sobre un múltiple de vacío equipado con una charola de recolección de desechos. Los pozos se lavaron cinco veces con 10% de TCA/10 mM de fosfato de sodio (200 µl) bajo vacío. Se añadió centilante MicroScint-20, y las placas se sellaron usando láminas de Topseal-S y se contaron en un contador de centilación Packard TopCount usando un programa ^{33}P líquido con corrección de extinción de color, en donde el resultado es en cpm con extinción de color corregida. El % de inhibición de cada compuesto de prueba se calculó mediante la siguiente fórmula: % de inhibición = [1- (muestra-BK(G))/(CTRL-BK(G))] x 100.

Aunque los compuestos se probaron inicialmente a 1 µM, cuando se garantizó, los compuestos también se probaron a incrementos de 4 veces por arriba y por debajo de esa concentración. Además, la CI_{50} se calculó para algunos compuestos usando el programa de ajuste de curva de 4 parámetros Deltagraph.

B. Ensayo de células enteras *in vitro* para inhibición de FNT-α

Sangre venosa recién obtenida se anti-coaguló con heparina, se diluyó con un volumen igual de solución salina regulada en su pH con fosfato ("PBS") y se colocó en un tubo estéril u otro contenedor. Alícuotas (30 ml) de esta mezcla se transfirieron a tubos de centrífuga, que se cubrieron por el fondo con Ficoll-Hypaque (15 ml). Los tubos preparados se centrifugaron a 400 x g, sin romperse, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Aproximadamente 1/2 a 2/3 partes de la capa de plaquetas por arriba de la banda de células mononucleares se removió con una pipeta. La mayor parte de la capa de células mononucleares se removió cuidadosamente usando una pipeta y estas PBMC se diluyeron con PBS y se agitaron a 600 x g durante 15 minutos. Las PBMC resultantes se lavaron con otra porción de PBS y se agitaron a 400 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los comprimidos recuperados se diluyeron en endotoxina baja RPM/1% de medio de cultivo de FCS, y dieron una concentración de células de 0.5-2.0 X 10^6 PMBC/ml. Un volumen pequeño de la suspensión se removió para conteo en un hemocitómetro y la preparación restante se centrifugó a 200 x g durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las PMBC's comprimidas recuperadas se volvieron a suspender en RPMI/1 % de FCS a una concentración de 1.67 x 10^6/ml.

Para realizar el ensayo, la suspensión de PBMC (180 µl) se transfirió a pozos duplicados de una placa de microtitulación de fondo plano de 96 pozos y se incubó durante 1 hr a 37°C. Una solución del compuesto de prueba (10 µl: preparada a 20 x la concentración final deseada) se añadió a

B. Ensayo de células enteras in vitro para inhibición de FNT-α

Sangre venosa recien obtenida se anti-coagulo con heparina, se diluyo con un volumen igual de solución salina regulada en su pH con fosfato ("PBS") y se colocó en un tubo estéril u otro contenedor. Alicuotas (30 ml) de esta mezcla se transfirieron a tubos de centrifuga, que se cubrieron por el fondo con Ficoll-Hypaque (15 ml). Los tubos preparados se centrifugaron a 400 x g, sin romperse, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Aproximadamente 1/2 a 2/3 partes de la capa de plaquetas por arriba de la banda de células mononucleares se removió con una pipeta. La mayor parte de la capa de células mononucleares se removió cuidadosamente usando una pipeta y estas PBMC se diluyeron con PBS y se agitaron a 800 x g durante 15 minutos. Las PBMC resultantes se lavaron con otra porción de PBS y se agitaron a 400 x g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los comprimidos recuperados se diluyeron en endotoxina baja RPMI1% de medio de cultivo de FCS, y dieron una concentración de células de 0.5-2.0 X 10^6 PMBC\ml. Un volumen pequeño de la suspensión se removió para conteo en un hemocitometro y la preparación restante se centrifugó a 200 x g durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las PMBC's comprimidas recuperadas se volvieron a suspender en RPMI1 % de FCS a una concentración de 1.67 x 10^6\ml.

Para realizar el ensayo, la suspensión de PBMC (180 µl) se transfirió a pozos duplicados de una placa de microtitulación de fondo plano de 96 pozos y se incubó durante 1 hr a 37°C. Una solución del compuesto de prueba (10 µl: preparada a 20 x la concentración final deseada) se añadió a

cada pozo y la placa se incubó durante 1 hr a 37°C. Una solución (10 µl) de LPS en RPMI/1% de FCS (200 ng/ml) se añadió y los pozos se incubaron durante la noche a 37°C. El sobrenadante (100 µl) se removió de cada pozo y se diluyó con RPMI/1 % de FCS (400 µl). Las muestras se analizaron para FNT-A usando un equipo de ELISA comercial (Genzyme).

C. Ensayo *in vivo* en roedores para inhibición de producción de FNT-α

La capacidad de los presentes compuestos para inhibir la producción de FNT-α inducida por LPS se demostró en los siguientes ensayos en roedores *in vivo.* Ratones (BALB/cJ hembras, Jackson Laboratories) o ratas (Lewis machos, Charles River) se dejaron en ayuno durante 30 min. Se dosificó a los animales oralmente sobre una base de mg/kg a un intervalo de tiempo antes de ser inyectados por vía intraperitoneal con LPS a 1 mg/kg y de regresarlos a sus jaulas durante 1 hr. Se anestesió a los animales con CO_2, se les extrajo sangre mediante punción cardiaca y se recolectó sangre entera (0.1-0.7 ml). Se dejó coagular la sangre y el suero se transfirió a un tubo de centrífuga. Esta muestra se centrifugó, y el suero se recogió, se formaron alícuotas con el mismo y se congelaron -80°C. Las muestras se probaron por ELISA's comerciales para FNT-α (Endogen para FNT-α de ratón y Biosource para FNT-α de rata). Los compuestos se probaron para su capacidad para inhibir la producción de FNT-α en ratones y los datos se listan como % de inhibición a 10 mg/kg.

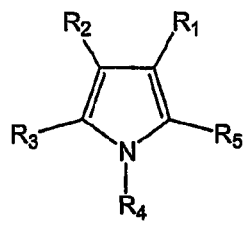
C. Ensayo in vivo en roedores para inhibición de producción de FNT-α

La capacidad de los presentes compuestos para inhibir la producción de FNT-α inducida por LPS se demostró en los siguientes ensayos en roedores *in vivo*. Ratones (BALB/cJ hembras, Jackson Laboratories) o ratas (Lewis machos, Charles River) se dejaron en ayuno durante 30 min. Se dosificó a los animales oralmente sobre una base de mg/kg a un intervalo de tiempo antes de ser inyectados por vía intraperitoneal con LPS a 1 mg/kg y de regresarlos a sus jaulas durante 1 hr. Se anestesió a los animales con CO_2, se les extrajo sangre mediante punción cardíaca y se recolectó sangre entera (0.1-0.7 ml). Se dejó coagular la sangre y el suero se transfirió a un tubo de centrífuga. Este muestra se centrifugó, y el suero se recogió, se formaron alícuotas con el mismo y se congelaron -80°C. Las muestras se probaron por ELISA's comerciales para FNT-α (Endogen para FNT-α de rata y Biosource para FNT-α de rata). Los compuestos se probaron para su capacidad para inhibir la producción de FNT-α en ratones y los datos se listan como % de inhibición a 10 mg/kg.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -N=CR'", -C(O)R', -C(O)NR'R", -NR'R", arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y –SiR'"R""R""" en donde R'", R"" y R""" son cada uno un alquilo de C_{1-5} de cadena recta o ramificada independiente, o R_3, R_4 y el –C-N- al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

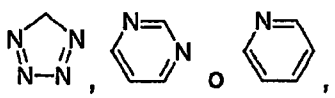
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula I

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de anilo opcionalmente sustituido y heteroanilo opcionalmente sustituido; R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, -N=CR'', -C(O)R', -C(O)NR'R'', -NR'R'', anilo opcionalmente sustituido, heteroanilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, anilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, anilo opcionalmente sustituido, heteroanilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido y -SiR''R'''R'''' en donde R'', R''' y R'''' son cada uno un alquilo de C_{1-6} de cadena recta o ramificada independiente, o R_3, R_4 y el -C-N- al cual R_3 y R_4 están conectados juntos forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; R_5 se selecciona de alquilo opcionalmente

sustituido, -C(O)OR', -C(O)NR'R", C(O)NHNHC(O)R_6, -SO_2NR'R", -C(O)R', -NR'R", nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4, R_5 y el –C-N- al cual R_4 y R_5 están conectados forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; y R_6 se selecciona de H, alquilo, arilo opcionalmente sustituido; y con la condición de que (1) R_1 y R_2 no son ambos fenilo opcionalmente sustituido; (2) si cualquiera de R_1 o R_2 es fenilo opcionalmente sustituido o 3-tienilo, y el otro es



no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3$OH, -$(CH_2)_3$PH, -$(CH_2)_3$OMs, o -$(CH_2)_2$N$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$, y R_5 no es alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3$OH, -$(CH_2)_3$PH, -$(CH_2)_3$OMs, o -$(CH_2)_2$N$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$; y (3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es sustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es sustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R_2 es heteroarilo que tiene 1-3 N.

sustituido, -C(O)OR', -C(O)NR'R", C(O)NHNHC(O)R', -SO$_2$NR'R", -C(O)R', -NR'R", nitrilo, nitro, halógeno, y heterociclo opcionalmente sustituido, o R_4 y R_5 y el -C-N- al cual R_4 y R_5 están conectados forman un anillo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, y R_6 se selecciona de H, alquilo, anilo opcionalmente sustituido; y con la condición de que (1) R_1 y R_2 no son ambos tenilo opcionalmente sustituido; (2) si cualquiera de R_1 o R_2 es tenilo opcionalmente sustituido o 3-tienilo, y el otro es

no sustituido, entonces R_3 no es hidrógeno, alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3OH$, -$(CH_2)_3PH$, -$(CH_2)_3OMe$, o -$(CH_2)_3N(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y R_3 no es alquilo no sustituido, -$(CH_2)_3OH$, -$(CH_2)_3PH$, -$(CH_2)_3OMe$, o -$(CH_2)_3N(CH_2)_2O(CH_2)_2$, y (3) R_4 no forma un anillo fusionado con R_3 y R_5.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_1 es sustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_2 es sustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, amino, alquilamino sustituido, arilamino sustituido, hidroxi, metoxi, éter fenílico, S-alquilo, halógeno, trifluorometilo y nitro.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R_2 es heteroarilo que tiene 1-3 N.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y –NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno o alquilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno o metilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 se selecciona de alquilo, -C(O)OR', -C(O)NR'R", nitrilo y heterociclo.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R_5 se selecciona de $-(CH_2)_nOR'$, $-(CH_2)_nNR'R'''$, $-(CH_2)_nCOOR'$ y $-(CH_2)_nCONR'R''$ e isosteros de éster.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque R_5 se selecciona de oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol-3-ol, isoxazol-3-ol, imidazolidina-2,4-diona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona, oxazol y [1,3,4]oxadiazol.

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque R_5 es 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona o 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_3 se selecciona de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo y -NR'R", en donde R' y R" se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclo.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno o alquilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque R_4 es hidrógeno o metilo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R_5 se selecciona de alquilo, -C(O)OR', -C(O)NR'R", nitrilo y heterociclo.

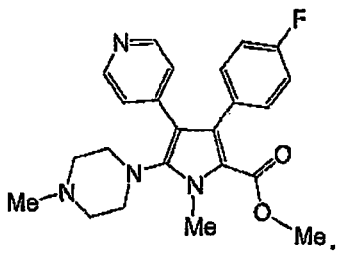
9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque R_5 se selecciona de $-(CH_2)_nOR'$, $-(CH_2)_nNR'R"$, $-(CH_2)_nCOOR'$ y $-(CH_2)_nCONR'R"$ e isosteros de éster.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque R_5 se selecciona de oxadiazol, 1,2,4-tiazol, 1,2,4-triazol-3-ol, isoxazol-3-ol, imidazolidina-2,4-diona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona, oxazol y [1,3,4]oxadiazol.

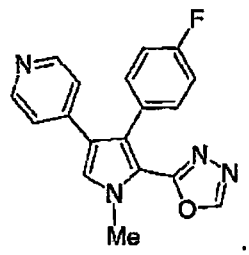
11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque R_5 es 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-iona o 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

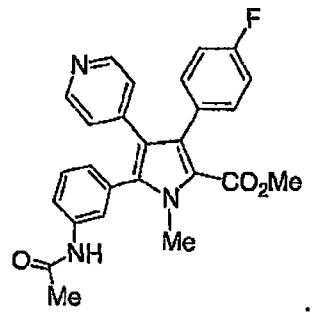
130
129



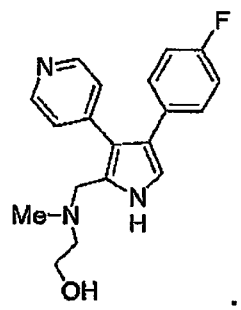
13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

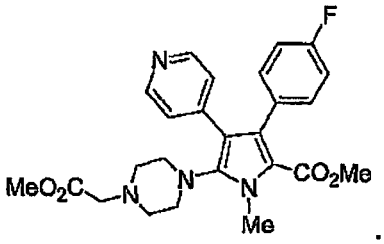


13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

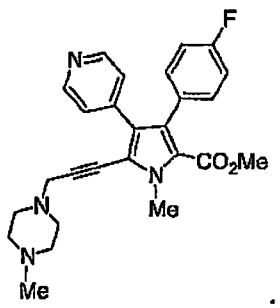
14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura

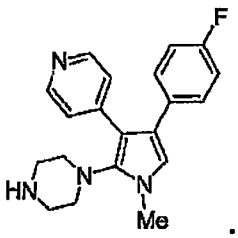
16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



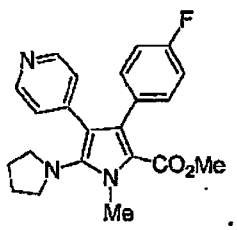
17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

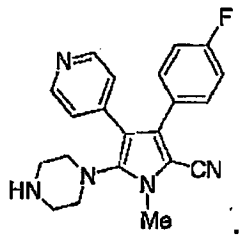
18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

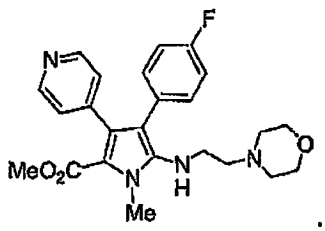
19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

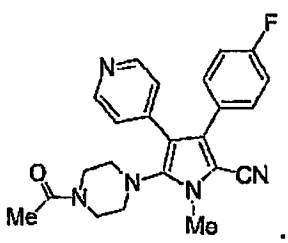
20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



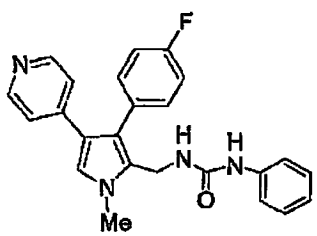
21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque tiene la estructura



20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque tiene la estructura

133
132

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

25.- Un método de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno mitigado al reducir la producción de FNT-α y/o la actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 24.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, inflamación alérgica, trastorno periodontal, trastorno intestinal inflamatorio, choque séptico, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, caquexia, fibrosis pulmonar, miastenia grave, enfermedad de Crohn, hepatitis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis aguda, rechazo de aloinjerto, gliobastoma, alopecia areta, psoriasis, isquemia, insuficiencia cardiaca congestiva, restenosis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, nefritis, síndrome de Guillain-Barre, miocarditis viral, replicación de VIH, agotamiento de células T en infección de VIH, déficits cognitivos inducidos por inflamación neuronal, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, dolor neuropático, demencia por VIH y enfermedad de Alzheimer.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, en

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

25.- Un método de tratamiento de un sujeto que tiene un trastorno mitigado al reducir la producción de FNT-α y/o la actividad de p38 en células apropiadas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 24.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno es un trastorno inflamatorio.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste de artritis reumatoide, osteoporosis, osteoartritis, inflamación alérgica, trastorno periodontal, trastorno intestinal inflamatorio, choque séptico, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no dependiente de insulina, caquexia, fibrosis pulmonar, miastenia grave, enfermedad de Crohn, hepatitis, cirrosis biliar primaria, pancreatitis aguda, rechazo de aloinjerto, glioblastoma, alopecia areta, psoriasis, isquemia, insuficiencia cardíaca congestiva, restenosis, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, nefritis, síndrome de Guillain-Barre, miocarditis viral, replicación de VIH, agotamiento de células T en infección de VIH, déficits cognitivos inducidos por inflamación neuronal, esclerosis múltiple, accidente vascular cerebral, dolor neuropático, demencia por VIH y enfermedad de Alzheimer.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27, en

donde el trastorno es artritis reumatoide.

29.- Un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el evento se selecciona del grupo que consiste de una picadura de insecto y una mordedura de un animal.

donde el trastorno es artritis reumatoide.

29.- Un método para prevenir una respuesta inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente efectiva de la composición farmacéutica de la reivindicación 24 ya sea antes o después de un evento anticipado para causar la respuesta inflamatoria en el sujeto.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el evento se selecciona del grupo que consiste de una picadura de insecto y una mordedura de un animal.

PCT REQUEST

PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD0042-PCT
I	Title of invention	SUBSTITUTED 3-(2,5-DISUBSTITUTED) PYRIDYL-4-ARYL PYRROLES FOR TREATING INFLAMMATORY DISEASES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BULLINGTON, James, L.
III-1-5	Address:	21 Wesleyan Drive Hamilton Square, NJ 08690-1945 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

8-1	Applicant and/or inventor	
8-1-1	This person is:	applicant and inventor
8-1-2	Applicant for	US only
8-1-3	Name (LAST, first)	BURLINGTON, James, F.
8-1-4	Address:	21 Mesleyan Drive Hamilton Square, NJ 08690-1942
8-1-5	State of residence	US
8-1-6	State of nationality	US
8-2	Applicant	
8-2-1	This person is:	applicant only
8-2-2	Applicant for	All designated States except US
8-2-3	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
8-2-4	Address:	Turnhoutseweg B-2340 Beerse Belgium
8-2-5	State of residence	BE
8-2-6	State of nationality	BE
8-3	Telephone No.	032-234-3111
8-4	Facsimile No.	032-234-3608
9	Title of invention	INFLAMMATORY DISEASES PYRIDAZ-4-YLAZ PYRROLES FOR TREATING SUBSTITUTED 3-(3'5-DISUBSTITUTED)
9-1	Applicant's or agent's file reference	PRD0043-PCT
9-2	Receiving Office (specified by the Applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
9-3	Priority claim	
9-4	Request	
9-4-1	Request using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
9-4-2	Number of PCT/RO/101 PCT Request	
9-5	International Application No.	
9-6	International Filing Date	
9-7	International Application No.	
9-8	For International Bureau Office use only	

PCT REQUEST

Original for SUBMISSION - printed on 24-06-2003 08:55:00 AM

PRD0043-PCT

134
132

PCT REQUEST PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	FAN, Xiaodong
III-2-5	Address:	3130 Troon Drive Center Valley, PA 18034 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	JACKSON, Paul, F.
III-3-5	Address:	2 Erskine Road Whitehouse Station, NJ 08889 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Yue-Mei
III-4-5	Address:	71 Southfield Drive Belle Mead, NJ 08502 United States of America
III-4-6	State of nationality	CN
III-4-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	JKentoff@corus.jnj.com
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph, S.(33,189)

Document Preparation Date: 04/06/2005 03:32:29 PM

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	Prefix	
III-2-2	Given Name	applicant and inventor
III-2-3	Middle Name (FIRST Field)	US only
III-2-4	Family Name	FAN, Xiaodong
III-2-5	Address	3130 Troom Drive
		Canton Valley, PA 18034
		United States of America
III-2-6	Suffix of nationality	CN
III-2-7	Suffix of residence	US
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	The person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST Field)	JACKSON, Paul, T.
III-2-5	Address	7 Franklin Road
		Whitehouse Station, NJ 08889
		United States of America
III-2-6	Suffix of nationality	US
III-2-7	Suffix of residence	US
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	The person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST Field)	SHAWD, True-Mei
III-2-5	Address	71 Southfield Drive
		Sevile Mead, NJ 08502
		United States of America
III-2-6	Suffix of nationality	CN
III-2-7	Suffix of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or printed name of person to whom correspondence is to be addressed; or printed name of person to whom correspondence is to be mailed, if different from person identified above in block III.	agent
IV-1-1	Name (LAST Field)	JOHNSON, Philip, B.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON
		One Johnson & Johnson Plaza
		New Brunswick, NJ 08933
		United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-3711
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	email	jkencolitecorus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	KENTOFFIO, Joseph, B. (33,103)

V	**Designation of States**	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	**Precautionary Designation Statement** In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	**Exclusion(s) from precautionary designations**	NONE
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	27 September 2002 (27.09.2002)
VI-1-2	Number	60/414,436
VI-1-3	Country	US

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2002 09:59:09 AM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other than of protection or treatment if any, and specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other than of protection or treatment if any, and specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BZ BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-6	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be effective under the PCT except any designations of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority Claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	27 September 2002 (27.09.2002)
VI-1-2	Number	60/414,436
VI-1-3	Country	US

PCT REQUEST

PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2	Declaration of exceptions to novelty	-	
VIII-4	Declaration of the designation of the inventor	-	
VIII-3	Declaration of priority claimed	-	
VIII-5	Lack of unity of invention	-	
VIII-6	Disclaimer	-	
VIII	Other remarks	Number of additional sheets	
VII-1	International Searching Authority	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII-2	The International Search Report has been based on the translation of the international application made available to the International Searching Authority or received by it in the language in which it is filed	VI-1	
VII-3	Authority examiner		

Original (to be submitted by the applicant) MA 30-08-20 EPOC 30-08-20 14:10 parent MOSSMANS (4) incoming

BCT IPEA/EP

PCT/DK2004/000

PCT REQUEST

PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

VIII-4-1	**Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)** Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

Attorney's Docket Number

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.08.2003 08:28:08 AM

PRB0042-PCT

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name:	BULLINGTON, James, L.
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Hamilton Square, New Jersey
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	21 Wesleyan Drive
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	US
[illegible]	[illegible]	21 Mesleyan Drive
[illegible]	[illegible]	
[illegible]	[illegible]	Hamilton Square, New Jersey
[illegible]	[illegible]	BURRINGTON, James, F.

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

PCT REQUEST

PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

VIII-4-1-2-1	Name:	FAN, Xiaodong
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Center Valley, Pennsylvania
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	3130 Troon Drive
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-3-1	Name:	JACKSON, Paul, F.
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Whitehouse Station, New Jersey
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	2 Erskine Road
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1-4-1	Name:	ZHANG, Yue-Mei
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Belle Mead, New Jersey
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	71 Southfield Drive
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

VIII-4	Name:	LAM, Xiaodong
4.1		
VIII-4.1	Residence	Center Valley, Pennsylvania
4.2	(only one either US State, if applicable, or country)	
VIII-4.1	Mailing address:	3130 Troon Drive
4.3		
VIII-4.1	Citizenship:	CN
4.4		
VIII-4.1	Inventor's Signature	
4.5	(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4.1	Date	
4.6	(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application)	
VIII-3	Name:	JACKSON, Paul, F.
3.1		
VIII-3.1	Residence	Whitehouse Station, New Jersey
3.2	(only and either US State, if applicable, or country)	
VIII-3.1	Mailing address:	2 Erskine Road
3.3		
VIII-3.1	Citizenship:	US
3.4		
VIII-3.1	Inventor's Signature	
3.5	(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-3.1	Date	
3.6	(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application)	
VIII-4	Name:	ZHANG, Yue-Mei
4.1		
VIII-4.1	Residence	Belle Mead, New Jersey
4.2	(only and either US State, if applicable, or country)	
VIII-4.1	Mailing address:	71 Southfield Drive
4.3		
VIII-4.1	Citizenship:	CN
4.4		
VIII-4.1	Inventor's Signature	
4.5	(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4.1	Date	
4.6	(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26bis after the filing of the international application)	

142

141

PCT REQUEST

PRD0042-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.09.2003 09:59:09 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	8	-
IX-2	Description	102	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	118	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.05.2005 08:52:09 AM

IX	Box No. I		
IX-1	Title of invention (indicating combination sheets)	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-2	Applicant	8	-
IX-3	Agent	102	-
IX-4	Common representative	7	-
IX-5	Address for correspondence	1	EFS-PATENT.TXT
IX-6	Box No. II	0	-
IX-7	Declarations of entitlement	128	
IX-8	Box No. III		
IX-9	Declaration of inventorship	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-10	Box No. IV	-	-
IX-11	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	DS.sequence
IX-12	Box No. V		
IX-13	Declaration as to the right to claim priority		
IX-14	Box No. VI		
IX-15	Declaration as to the right to claim the benefit of earlier filing date		
IX-16	Box No. VII		
IX-17	Declaration as to the entitlement of applicant to apply for and be granted a patent		
IX-18	Box No. VIII		
IX-19	Declaration as to the inventorship		
IX-20	Box No. IX		
IX-21	Declaration as to the entitlement of applicant to claim the priority of earlier application		
IX-22	Box No. X		
IX-23	Declaration as to the non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty		
IX-24	Box No. XI		
IX-25	Declaration as to the non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty		

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Joseph S. Kemptetio
Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	International application number	
10-2	International filing date	
10-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
10-4	Type of PCT application under Chapter I and/or II	
10-5	Language of filing of the international application	
10-6	Declaration of Earlier Filing Date	
10-7	Request to record priority document	
10-8	Fee calculation sheet	
10-9	Applicant's or agent's file reference	
10-10	Receipt of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/029040 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/04, 403/04, 413/14, A61K 31/496, 31/4439, 31/506

(21) International Application Number:
PCT/US2003/030223

(22) International Filing Date:
24 September 2003 (24.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/414,436 27 September 2002 (27.09.2002) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** [BE/BE]; Turnhoutseweg, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BULLINGTON, James, L.** [US/US]; 21 Wesleyan Drive, Hamilton Square, NJ 08690-1945 (US). **FAN, Xiaodong** [CN/US]; 3130 Troon Drive, Center Valley, PA 18034 (US). **JACKSON, Paul, F.** [US/US]; 2 Erskine Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US). **ZHANG, Yue-Mei** [CN/US]; 71 Southfield Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US).

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

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

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

Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

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

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

(54) Title: 3,4-DISUBSTITUTED PYRROLES AND THEIR FOR USE IN TREATING INFLAMMATORY DISEASES

(57) Abstract: This invention provides novel substituted 3-(2,5-disubstituted)pyridyl-4-aryl pyrroles, and pharmaceutical compositions comprising same, useful for treating disorders ameliorated by reducing TNF-α production and/or p38 activity in appropriate cells. This invention also provides therapeutic and prophylactic methods using the instant pharmaceutical compositions.

WO 2004/029040 A1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 April 2004 (08.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/029000 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/04

(21) International Application Number:

(22) International Filing Date:
24 September 2003 (24.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
[illegible] 27 September 2002 (27.09.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): [illegible] PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BOLLENBOOM, Johan** [US/US]; 21 Wellesley Drive, Hamilton Square, NJ 08690-1129 (US); **KAN, Xiaodong** [CN/US]; 6139 Hidden Drive, Center Valley, PA 18034 (US); **JACKSON, Mark** [US/US]; 2 Pine Knoll Road, Whitehouse Station, NJ 08889 (US); **ZHANG, Tao-chi** [CN/US]; 21 Southfield Drive, Belle Mead, NJ 08502 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S. et al.**; JOHNSON & JOHNSON, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933-7003 (US).

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

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

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

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

(54) Title: 3,4-DISUBSTITUTED PYRROLIDS AND THEIR USE IN TREATING INFLAMMATORY DISEASES

(57) Abstract: This invention provides novel substituted 3,4-disubstituedpyrrolidines and pharmaceutical compositions containing said compounds. Said compounds are useful for treating diseases ameliorated by reduction the TNF-α production and/or IL-8 expression. This invention also provides therapeutic and prophylactic methods using the instant pharmaceutical compositions.

US-0322
143

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
PATENT INFORMATION
SERVICES
PCT JUL -6 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

TO FILE REFER TO JSK

To:
JOHNSON, Philip S.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Response Due-F
7-29-04

WRITTEN ~~OPINION~~
(PCT Rule 66)

RECEIVED
JUL 21 2004

Date of mailing *(day/month/year)*	29/06/2004 J. KENTOFFIO
Applicant's or agent's file reference: PRD-0042-PCT	**REPLY DUE** within 1 / 00 months/days from the above date of mailing

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/30223	24/09/2003	27/09/2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/04

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I [X] Basis of the opinion
- II [ ] Priority
- III [X] Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV [ ] Lack of unity of invention
- V [X] Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI [ ] Certain documents cited
- VII [ ] Certain defects in the international application
- VIII [ ] Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4*bis*. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 27/01/2005

Name and mailing address of the IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer Examiner Formalities officer (incl. extension of time limits) Tel. (+49-89) 2399 2828

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
24/09/2003	27/09/2002
International Application No	
PCT/EP2003/010423	
Applicant	
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	

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

- [X] I Basis of the opinion
- [ ] II Priority
- [X] III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] IV Lack of unity of invention
- [X] V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] VI Certain documents cited
- [ ] VII Certain defects in the international application
- [ ] VIII Certain observations on the international application

2. The applicant is invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(b).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amended claims, according to Rule 66.3.
For the form and the language of the amendments, see Rules 66.3 and 66.4.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

3. General: It is considered that preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The basis for this opinion by which the international preliminary

Continuation of box No. I is attached. ☐ yes ☒ no

5. This opinion must be established according to Rule 66.2(a):

Date of completion of this opinion: 27/01/2005

Name and mailing address of the IPEA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

Baumann

Telephone No. +49 89 2399 2878

Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION International application No. PCT/US03/30223

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB. Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

folios 146 y 147
tarjetas

148 145

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05020001 00000000 Folios: 147
Fecha (AND): 2005-03-30 17:09:05
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN / MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✗	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de Identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neva

Fecha:

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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 aparatos 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 o 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 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 de trazado ( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma Responsable: Claudia Muñoz

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 149 146

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Oficio N° 12890

ASUNTO:		
	Radicación N°	05-28001
	Solicitud internacional	PCT/US2003/030223
	Fecha límite inicio fase nacional	27/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 27 MAY. 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 51 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio

Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Oficio N° 12090

ASUNTO: Radicación N° 05-28001
Solicitud internacional PCT/US2003/030223
Fecha límite inicio fase nacional 27/04/2005
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Folios 001

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:

- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2 b) del tratado PCT.
- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486.

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

Nota: [illegible] conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo [illegible] de la Circular Única N° 10 de 2001.

27/05/2005

DORIS ELENA [illegible] CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El [illegible] requerimiento fue notificado por fijación en lista de [illegible]