AS: 84.129

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01009867 00000000 Folios: 575
Fecha (AMD): 2001-02-09 16:52:02
Tramite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

01 9867

① **SOLICITUD DE :**

☐ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY ✓ Dirección: P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 ✓ Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Estados Unidos ✓	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
③ **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE ✓ Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 3-802200 Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 170.322 TP1003
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre: En Hoja Anexa (Folio 7) Dirección: Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número

⑤ **Título (54)** MODULADORES DE RECEPTORES CANNABINOIDES, SUS PROCESOS DE PREPARACION Y SU USO DE LOS MODULADORES DE RECEPTORES CANNABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS ✓

⑥ **Clasificación Internacional (51)** A01K.31/52 , 31/166

⑦ **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO ☐	US	00-02-11 ✓	60/118,818 60/181,885

⑧ **Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:**
6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

⑨ **Comprobante de pago Nos.** 01-6,847 y 7,140 **Fecha** 07-02-2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 ANEXOS

2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $356.640
- [ ] Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- [X] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. $100.000
- [ ] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [X] Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [X] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Descripción de la invención.
- [X] Una o más reivindicaciones.
- [ ] Dibujos y/o planos necesarios
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12x12.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA: _____

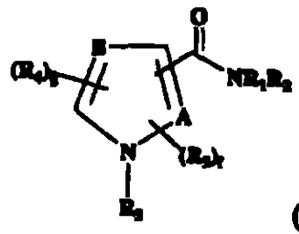
C.C. 170.322 de Btá T.P. 1003 del C.S.J.

CPB/hsr. Febrero 09, 2001

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

RESUMEN DE LA INVENCION

Suministrar el uso de un compuesto para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, en donde el compuesto es un modulador de receptores canabinoides. Los compuestos útiles como moduladores de recptores canabinoides, para el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias, asociadas con la activación de los leucocitos, comprenden compuestos de la Fórmula (I):



(I)

RC 4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01089867 00000000 Folios: 175
Fecha (AMD): 2001-02-09 16:52:02
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 7,140
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2691918	07/02/2001	2,450,000.

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL : $	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01009867 00000000 Folios: 575
Fecha (AMD): 2001-02-09 16:52:02
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6,847
FECHA : FEBRERO 7 DE 2001

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2264	18/01/2001	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2265	18/01/2001	608,000.
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2266	18/01/2001	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2262	18/01/2001	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2267	18/01/2001	608,000.
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			79257	27/12/2000	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			2268	18/01/2001	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			72146	22/11/2000	608,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			77993	20/12/2000	608,000.00

***** 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	356,640.00
		TOTAL : $	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

6 4

Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3892

Cra. 7 16-58
Bogotá - Colombia. S.A.

Tel. Conm. 2860777
Tel./ Fax. (57.1) 2827976
(57.1) 2846297

E. Mail: bricas @colomsat.net.co

ASUNTO: 84.129

INVENTORES

1. Katerina Leftheris
   92 Richmond Drive, Skillman, NJ 08558
   Estados Unidos de América

2. Rulin Zhao
   42 Manley Road, Pennington, NJ 08543
   Estados Unidos de América

3. Bang-Chi Chen
   28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536
   Estados Unidos de América

4. Peter Kiener
   2 Saddleview Lane, Doylestown, PA 18901
   Estados Unidos de América

5. Hong Wu
   315 White Pine Circle, Lawrenceville,
   NJ 08648, Estados Unidos de América

6. Chennagiri R. Pandit,
   12041 Sabre Springs Parway #337, San Diego
   CA 92128, Estados Unidos de América

7. Stephen Wrobleski
   1507 South Branch Dr Whioterhouse Station
   NJ 08889, Estados Unidos de América

8. Ping Chen
   21 Derby Chase Court, Belle Mead,
   N.J 08502 Estados Unidos de América

9. John Hynes, Jr.
   95 Dispatch Drive, Washington,
   Crossing, PA 18977, Estados Unidos

10. Malinda Longphre
    82 Nassau Street, 3B, Princeton,
    NJ 08540, Estados Unidos de América

11. Derek J. Norris
    52 Manley Road, Pennington,
    NJ 08534, Estados Unidos de América

12. Steven Spergel
    1807 Jericho Drive, Warrington,
    PA 18976 Estados Unidos de América

13. John Tokarski
    11 Walker Drive, Princeton,
    NJ 08540, Estados Unidos de América

Foto 6 tamaño propio

MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES, SUS PROCESOS DE PREPARACION Y USO DE LOS MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS

MODULADORES DE RECEPT RES CANABINOIDES, SUS PROCESOS DE PREPARACIÓN Y USO DE LOS MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que contienen moduladores de receptores canabinoides, a procesos para preparar esos compuestos y composiciones, y al uso de moduladores de receptores canabinoides en el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El Delta-9 THC, el componente activo principal de la mariguana, es un miembro de una gran familia de compuestos lipofílicos (es decir, canabinoides) que median efectos fisiológicos y psicotrópicos, incluyendo la inmunosupresión, analgesia, inflamación, emesis y presión intraocular. Los canabinoides funcionan a través del enlazamiento selectivo a receptores canabinoides acoplados a la proteína G. Se han clonado dos tipos de receptores

9 x 6

canabinoides que incluyen el CB1 (L.A. Matsuda et al. Nature, Vol. 346 [1990], pp. 561-564) y el CB2 (S. Munro et al, Nature, Vol. 365 [1990], pp. 61-65). El receptor CB1 se encuentra principalmente en células del sistema nervioso central, mientras que el receptor CB2 se encuentra presente principalmente en células del sistema nervioso periférico, incluyendo células que comprenden el sistema inmune, tales como las células linfoides.

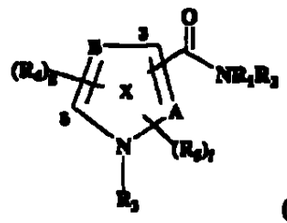
Según informes recibidos, los compuestos que se enlazan a los receptores de la proteína G canabinoide, se describen en los Documentos de Patente Europea Números EP 0570920 y EP 0444451; en las Publicaciones Internacionales Números WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, y WO 9412466; Patentes Norteamericanas Números 4,371,720, 5,081,122, 5,292,736 y 5,013,387; y Patente Francesa No. FR 2735774, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los solicitantes han descubierto que los moduladores de receptores canabinoides, incluyendo los agonistas de receptores canabinoides, son útiles en el

tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como el trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis. En un aspecto de la invención se proporciona el uso de moduladores receptores canabinoides en el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, que comprende administrar a ese mamífero una cantidad efectiva de al menos un modulador de receptor canabinoide. De manera ventajosa, el modulador del receptor canabinoide para este aspecto de la invención es un modulador del receptor CB2.

La presente invención está también enfocada a compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un modulador de receptores canabinoides, y al uso de al menos uno de esos compuestos en el tratamiento de trastornos respiratorios y no respiratorios asociados con la activación de los leucocitos, en donde el compuesto tiene la fórmula (I):



(I)

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A y B se seleccionan de carbono y nitrógeno, de manera que el anillo X define un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, en donde, cuando A es nitrógeno, el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ está unido al átomo de carbono en la posición 3 y R_5 no existe; y cuando A es carbono, uno entre el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5, está unido a A y el otro entre $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5, está unido al átomo de carbono de la posición 3; y cuando B es carbono, dos grupos R_4 unidos a B y al átomo de carbono de la posición 5, respectivamente, forman opcionalmente un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, fusionado, que tiene un heteroátomo que es nitrógeno, en donde el arilo o heteroarilo tiene tres o cuatro sustituyentes R_6;

f es 0 ó 1;

g es 1 ó 2;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o R_2 junto con R_1 o R_5 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o alcoxi, o forma un heterociclo con uno de

R_6;

R_4 está unido al átomo de carbono de la posición 5 y opcionalmente B, y en cada caso, independientemente de cada otro R_4, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$ y $S(O)_uR_{10}$; o cuando B es carbono, opcionalmente dos grupos R_4 tomados conjuntamente, forman un arilo de seis miembros o heteroarilo que tenga tres o cuatro R_6;

R_5 está unido a A o a un átomo de carbono de la posición 3 y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, arilo, o heterociclo; o R_5 junto con R_2 forma un heterociclo;

R_6 en cada caso, independientemente de cada otro R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; y/o un grupo R_6 junto con R_3 forma un heterociclo;

14
13

R_8 y R_9, en cada caso, independientemente de cada otro R_8 y R_9, se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o R_8 y R_9 conjuntamente forman un heterociclo que tiene de tres a ocho miembros; o R_8 junto con R_{10} forma un heterociclo que tiene de tres a ocho miembros; y

R_{10} en cada caso, independiente de cada otro R_{10}, se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido, o forma un heterociclo con R_8; y u es 0; 1, 2 ó 3.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, que contienen una cantidad efectiva de al menos un modulador de receptores canabinoides, de conformidad con la fórmula (I) en un portador o modulador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional de la invención, se proporcionan compuestos útiles como moduladores de receptores canabinoides y composiciones farmacéuticas que comprenden esos moduladores de receptores canabinoides, útiles para el tratamiento de una enfermedad respiratoria y no respiratoria asociada con la activación de los

leucocitos, en donde los compuestos comprenden compuestos seleccionados de acuerdo con la fórmula (I), como se define posteriormente en la presente. En un aspecto aun adicional de la invención, se proporciona un proceso para preparar uno o más intermediarios para los compuestos de fórmula (I), y procesos para preparar compuestos de fórmula (I).

Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos usados en esta especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término, en la presente, aplica a ese grupo o término a través de toda la presente especificación, de manera individual o como parte de otro grupo, al menos que se indique de otra manera.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tengan de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tenga uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxi, OR_a, -SH, ceto (=O), -C(=O)H, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$,

46
15

$-CO_2(Ra)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0-2}(Ra)$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$, cicloalquilo, o arilo, en donde en cada caso, cada uno de los grupos R_a, R_b se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo; o R_a y R_b tomados conjuntamente, forman un heterociclo de tres a ocho miembros.

Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo en otro grupo, tal como en "arilalquilo", "heterocicloalquilo", o "cicloalquilalquilo," el término define con más especificidad al menos uno de los grupos que contendrá un alquilo sustituido. En otras palabras, en estos casos los grupos nombrados específicamente están enlazados directamente a través de una cadena alquilo, sustituida o no sustituida, como se definió anteriormente. Por ejemplo, un arilalquilo incluye bencilo, y un heterocicloalquilo incluye etil-morfolino o cualquier otra cadena de hidrocarburo, recta o ramificada, de 1 a 12 átomos de carbono, que tenga un heterociclo sustituido o insustituido como uno de sus sustituyentes.

El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo, de cadena recta o ramificada, con una cantidad de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, que tenga al menos un doble enlace. En donde un

grupo alquenilo esté enlazado a un átomo de nitrógeno, se prefiere que ese grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que contenga un doble enlace. Cuando se haga referencia a un alquenilo sustituido, el grupo alquenilo tendrá de uno a tres sustituyentes tal como se definió anteriormente para los grupos alquilo.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, con una cantidad de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, que tengan al menos un triple enlace. En donde un grupo alquinilo esté enlazado a un átomo de nitrógeno, se prefiere que ese grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que contenga un triple enlace. Un "alquinilo sustituido" se sustituye con una cantidad de uno a tres sustituyentes tal como se describió anteriormente para los grupos alquilo.

El término "alquileno" se refiere a un puente enlazante de 1 a 5 átomos de carbono, conectado por enlaces sencillos (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$ en donde x es un número de 1 a 5), que puede estar ramificado con una cantidad de 1 a 3 grupos alquilo inferior.

El término "alquenileno" se refiere a un puente enlazante de 2 a 5 átomos de carbono, que tenga uno o dos dobles enlaces conectados por enlaces sencillos y que pueda estar ramificado con una cantidad de 1 a 3 grupos

alquilo inferior. Los grupos alquenileno ejemplares incluyen -CH=CH-CH=CH-, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.

El término "alquinileno" se refiere a un puente enlazante de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en el mismo, está conectado por enlaces sencillos, y puede estar ramificado con una cantidad de 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquinileno ejemplares incluyen -C≡C-, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$. Cuando se haga referencia a un alquileno sustituido, alquenileno sustituido, o alquinileno sustituido, estos grupos pueden tener de 1 a 3 sustituyentes tal como se definió anteriormente para los grupos alquilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo OR_o, en donde el grupo R_o se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo sustituido, o alquinilo sustituido.

El término "amino" se refiere a $-NH_2$, y el término "aminoalquilo" se refiere a $-NR_cR_d$, en donde R_c y R_d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o $-C(=O)R_e$; o R_c y R_d se

toman conjuntamente para formar un anillo heterociclo saturado o insaturado, de tres a ocho miembros, que puede tener una cantidad de uno a tres sustituyentes tal como se define posteriormente para los grupos heterociclo. R_e se selecciona de alquilo, alquilc sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo y heterociclo.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo o alquilo sustituido, tal como se definieron anteriormente, que se encuentran sustituidos además con uno de los grupos -SH o $-SR_s$, en donde R_s se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo.

El término "alquilamida" se refiere al grupo $-C(=O)NR_fR_g$, en donde R_f y R_g se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo; o R_f y R_g tomados conjuntamente forman un heterociclo de tres a ocho miembros.

Los términos "ar" o "arilo" se refiere a grupos cíclicos aromáticos, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10

19

miembros o tricíclicos de 12 miembros, que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo ejemplares incluyen el fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno. Cada vez que se haga referencia a un grupo arilo (incluyendo, sin limitación, en estas definiciones y en las reivindicaciones), al menos que se indique específicamente de otra manera, el arilo puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de R_a, halo, ciano, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxi, OR_a, -SH, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0-2}(R_a)$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$ en donde, en cada caso, uno de los grupos R_a, R_b se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo, o tomados conjuntamente forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos, completamente saturados y parcialmente insaturados, de 3 a 12 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden ser bicíclicos, por ejemplo como en el biciclohéptano, biciclooctano. Cada vez que se haga referencia a un cicloalquilo (incluyendo, si limitación, en estas definiciones y en las reivindicaciones), al menos que se indique específicamente de otra manera, el cicloalquilo

puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de R_a, halo, ciano, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxi, OR_a, -SH, ceto (=O), -C(=O)H, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0-2}(R_a)$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$, en donde en cada caso cada uno de los grupos R_a, R_b se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo, o tomados conjuntamente forman un heterociclo.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren al flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "heteroclico", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, incluyendo grupos cíclicos aromáticos (es decir "heteroarilo"), por ejemplo sistemas de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tengan al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contenga un átomo de carbono, y cada anillo del heterociclo esté opcionalmente sustituido como se define posteriormente. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de los átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los

heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden hacerse cuaternarios opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar enlazado en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos. Cada anillo del grupo heterocíclico puede tener uno o más (preferentemente uno o dos) sustituyentes seleccionados de halo, ciano, nitro, amino, aminoalquilo, hidroxi, OR_a, -SH, ceto (=O), -C(=O)H, $-CO_2H$, $-C(=O)(R_a)$, $-CO_2(R_a)$, $-SO_3H$, $-S(O)_{0-2}(R_a)$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_a)O(R_b)$, $-C(=O)N(R_a)_2$, $-OC(=O)R_a$, en donde, en cada caso, cada uno de los grupos R_a, R_b se seleccionan independientemente de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo, o tomados conjuntamente forman un heterociclo.

Los grupos heterocíclicos, monocíclicos, ejemplares, incluyen el pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-

piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares. El término "diazapina" se refiere a un anillo heterociclo que tiene al menos un anillo de siete átomos con dos átomos de nitrógeno en el anillo de siete átomos.

Los grupos heterocíclicos, bicíclicos, ejemplares, incluyen el indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo,. benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como el furo[2,3-c] piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como el 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heterocíclicos, tricíclicos, ejemplares, incluyen el carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos

24
23

heterocíclicos aromáticos.

Los grupos heteroarilo, ejemplares, incluyen el pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

Cuando se haga referencia a un heterociclo nombrado específicamente, tal como la 1, 2, 3, 4-tetrahidroquinolina, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, tienilo, oxazol, y diazapina, y otros, estos anillos pueden tener uno o más sustituyentes como se definieron anteriormente para los grupos heterociclo.

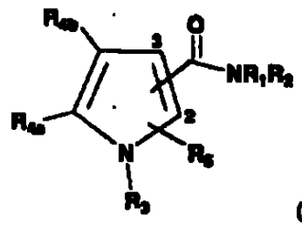
El término "anillo insaturado" incluye anillos parcial o totalmente insaturados y anillos aromáticos. Cuando se haga referencia a un heterociclo insaturado, esto significa que al menos un anillo del insaturado (parcial o totalmente), es decir, en un heterocíclico es insaturado (parcial o totalmente), es decir, en un heterociclo bicíclico o tricícliclo, únicamente un anillo del heterociclo necesita estar al menos parcialmente insaturado para comprender un heterociclo insaturado.

Incluidos dentro de los compuestos de fórmula

(I) se encuentran aquellos compuestos en donde A y B comprenden carbono, para definir compuestos en base a pirrol; en donde A es nitrógeno y B es carbono para definir los compuestos en base a pirazol; y en donde A es carbono y B es nitrógeno para definir compuestos en base a imidazol, como se define adicionalmente. Una persona experimentada en el campo puede realizar las selecciones apropiadas para proporcionar compuestos estables.

Compuestos en Base a Pirrol

Los compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos en base a pirrol útiles como moduladores de receptores canabinoides, que tienen la fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)

en la que

uno de R_5 y el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ está unido al átomo de carbono de la posición 2 y el otro entre R_5 y el

grupo $-C(=O)R_1R_2$ está unido al átomo de carbono de la posición 3 del anillo de pirrol;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o R_2 junto con R_1 forma un heterociclo; o R_2 y R_5 forman un heterociclo y R_1 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, o alcoxi, o forma un heterociclo con R_{4a};

R_{4a} y R_{4b} se (i) seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$, y $S(O)_uR_{10}$; o (ii) tomados conjuntamente forman un arilo o heteroarilo de seis miembros, fusionado, que tiene tres o cuatro R_6;

R_5 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, arilo, o heterociclo; o R_5 se toma conjuntamente con R_2 para formar un heterociclo;

R_6 en cada caso, se selecciona,

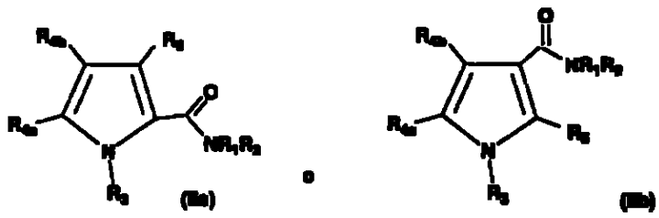
independientemente de cada otro R_6, de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; o un grupo R_6 forma un heterociclo con R_3 y cada otro R_6 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$;

R_8 y R_9, en cada caso, independientemente de cada otro R_8 y R_9, se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o R_8 y R_9 tomados conjuntamente forman un heterociclo de tres a ocho miembros; o R_8 junto con R_{10} forma un heterociclo de tres a ocho miembros; y

R_{10}, en cada caso, independientemente de cada otro R_{10}, se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido,

alquinilo, y alquinilo sustituido, o forma un heterociclo con R_8, y *u* es 0, 1, 2, o 3.

Por consiguiente, incluidos dentro de los compuestos de fórmula (II) se encuentran los moduladores de receptores canabinoides que comprenden los pirroles de 2-carboxamida y de 3-carboxamida, por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula (IIa) o (IIb), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde

R_1 y R_2 se (i) seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, o heterociclo; o (ii) tomados conjuntamente forman un heterociclo que es insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido,

27
28

alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, o heterociclo;

R_{4a} y R_{4b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$, y $S(O)_uR_{10}$;

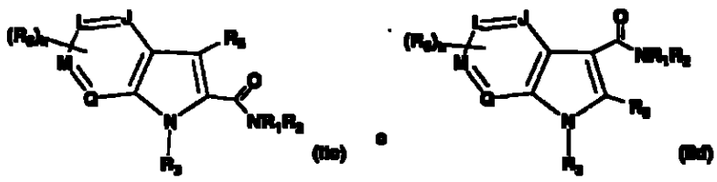
R_5 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, arilo, o heterociclo; y

R_{10} es alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, o alquinilo sustituido, y *u* es 0, 1, 2 o 3.

Con respecto a los compuestos de fórmulas (IIa) y (IIb) útiles como moduladores de receptores canabinoides se prefieren los pirroles de 3-carboxamida. Adicionalmente, de manera ventajosa, R_1 es alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, o heterociclo, y R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. R_3 es preferentemente heterocicloalquilo, (particularmente morfolinetilo), y R_{4a} y R_{4b} son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, o alcoxi (más preferentemente alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, OFen, u OBn). También preferidos son aquellos pirroles de carboxamida en donde R_1

es $-CHR_{17}R_{18}$, en donde R_{17} y R_{18} se seleccionan de alquilo sustituido, $-CO_2$(alquilo), o alquilamida o donde R_{17} y R_{18} conjuntamente forman un cicloalquilo, arilo, o heterociclo que tiene azufre o al menos uno entre nitrógeno y oxígeno como su(s) heteroátomo(s).

Incluidos además dentro de los compuestos de fórmula (II) se encuentran los compuestos que comprenden sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos, que tienen la fórmula (IIc) ó (IId), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



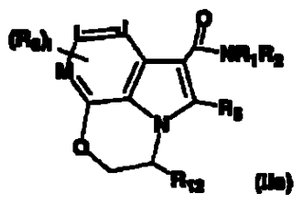
en donde J, L, M y Q son carbono o nitrógeno, con la condición de que únicamente uno de J, L, M y Q sea nitrógeno;

R_1, R_2, R_3, R_5, y R_6 son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (II), con la condición de que cuando R_3 forme un anillo con uno de R_6, Q sea carbono y R_2 se seleccione independientemente de R_5; y *h* sea 3 o 4.

En los compuestos de fórmula (II),

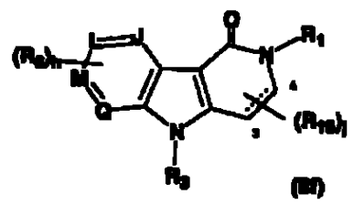
particularmente (IIc) y (IId), en donde R_1 y R_2 conjuntamente forman un anillo heterocíclico, ventajosamente ese anillo es insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina. Cuando R_1 y R_2 comprenden independientemente heterociclo, ventajosamente ese heterociclo tiene como su heteroátomo o heteroátomos, ya sea (i) azufre o, (ii) al menos uno entre nitrógeno y oxígeno. Por ejemplo, R_1 y R_2 pueden comprender independientemente piridina, pirazol, imidazol, tetrazol, oxazol, oxadiazol, tiofeno, morfolina, y similares. Ventajosamente, R_5 no es fenilo cuando está enlazado al átomo de carbono de la posición 3 y al menos uno de R_6 es alcoxi (preferentemente O-alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, OFen, u OBn), y dos grupos R_6 no se seleccionan simultáneamente de amino y aminoalquilo.

Además incluidos dentro de los compuestos de fórmula (IIc) y (IId) se encuentran compuestos que comprenden sistemas de anillos tricíclicos, que tienen la fórmula (IIe) o (IIf), respectivamente, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IIa)

o



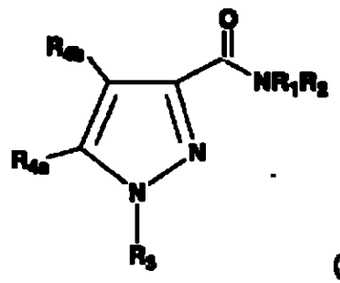
(IIb)

en donde J, L, M, y Q son carbono o nitrógeno, con la condición de que únicamente uno de J, L, M y Q sea nitrógeno; R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_8, R_9, y R_{10} son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb); R_{12} y R_{15} seleccionados independientemente uno del otro, son hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, y $S(O)_uR_{10}$; ceto(=O), $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, o $-OC(=O)R_{10}$; *i* es 2 ó 3; y *j* es 2 o 4. En los compuestos de Fórmula (II), incluyendo del (IIa) al (IIe), tal como aparecen en los grupos J, L, M, y Q son preferentemente carbono; preferentemente R_1 es alquilo sustituido y R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_3 y R_{12} son $-(CH_2)_n-Z$ o $-O-(CH_2)_n-Z$, en donde Z es CH_3, CO_2H, amino, aminoalquilo, alquilamida, alcoxi, heterociclo, arilo, o cicloalquilo, y *n* es 1 ó 2; R_5 y R_{15}

son hidrógeno, halógeno, metoxi, o alquilo inferior; y cada R_6 es hidrógeno, alcoxi, alquilo inferior, o halógeno. Más preferentemente, R_3 y R_{12} son morfolinil-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Compuestos en Base a Pirazol

Incluidos dentro de los compuestos de Fórmula (I) se encuentran los compuestos en base a pirazol, útiles como moduladores de los receptores canabinoides, que tienen la Fórmula (III), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(III)

en la que

R_1 y R_2 se (i) seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o (ii) tomados conjuntamente forman un heterociclo;

34

33

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o alcoxi; o forma un heterociclo con R_{4a};

R_{4a} y R_{4b} se (i) seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$, y $S(O)_uR_{10}$; o (ii) tomados conjuntamente forman un arilo o heteroarilo de seis miembros, fusionado, que tiene tres o cuatro R_6;

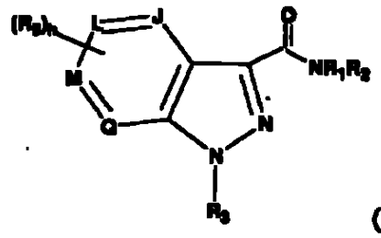
R_6 en cada caso se selecciona independientemente de cada otro R_6, de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; o un grupo R_6 forma un heterociclo con R_3 y cada otro R_6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$,

$-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$;

R_8 y R_9, en cada caso, independiente de cada otro, se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo; o R_8 y R_9 tomados conjuntamente forman un heterociclo de 3 a 8 miembros; o R_8 junto con R_{10} forma un heterociclo de 3 a 8 miembros; y

R_{10} se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido, y u es 0, 1, 2 o 3.

Incluidos dentro de los compuestos de Fórmula (III) se encuentran los compuestos que comprenden los sistemas de anillos biciclicos, que tienen la Fórmula (IIIa):



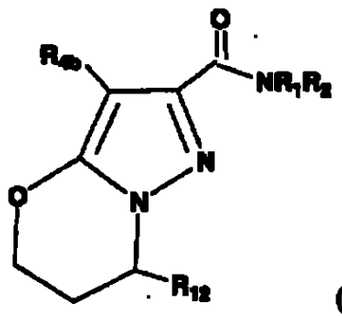
(IIIa)

en donde J, L, M y Q son carbono o nitrógeno, con la condición de que únicamente uno de J, L, M y Q sea nitrógeno; R_1, R_2, R_8, R_9 y R_{10} son como se definieron anteriormente para los compuestos de Fórmula (III); R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, o alcoxi; R_6 en cada caso se selecciona independientemente de cada otro R_6, de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; y h es 3 o 4.

Ventajosamente, en los compuestos de Fórmula (IIIa), J, L, M, y Q son carbono. En los compuestos de Fórmula (III) y (IIIa), cuando R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo heterociclo, ventajosamente ese anillo es insaturado o se selecciona de 1,2,3,4,-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina y diazapina; cuando R_1 y R_2 comprenden independientemente heterociclo, el heterociclo tiene como su heteroátomo o heteroátomos, ya sea (i) azufre o, (ii) al menos uno entre nitrógeno y oxígeno; y dos

grupos R_6 no se seleccionan simultáneamente de amino y aminoalquilo. Preferentemente, R_1 es alquilo sustituido, y R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_3 es morfolinilo-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_5 y R_{15} son hidrógeno, halógeno, metoxi, o alquilo inferior; y cada R_6 se selecciona de hidrógeno, alcoxi, alquilo inferior, o halógeno.

También incluidos dentro de los compuestos de Fórmula (III) se encuentran los compuestos que comprenden sistemas de anillos bicíclicos que tienen la Fórmula (IIIb):



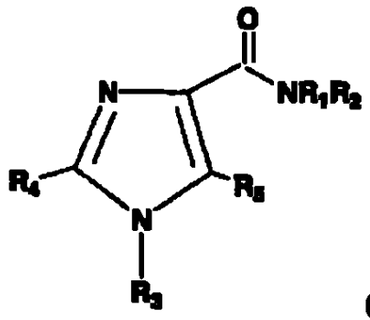
(IIIb)

en donde R_1, R_2, R_{4b}, R_8, R_9, y R_{10} son como se definieron anteriormente para los compuestos de Fórmula (III); y R_{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi,

alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8OR_9$, y $-OC(=O)R_{10}$. Preferentemente, R_{12} es $(CH_2)_n-Z$, en donde Z es CH_3, CO_2H, amino, aminoalquilo, alquilamida, alcoxi, arilo, cicloalquilo, o heterociclo (preferentemente morfolinilo) y *n* es 1 ó 2.

Compuestos en Base a Imidazol

También incluidos dentro de los compuestos de Fórmula (1) se encuentran los compuestos en base a imidazol, que tienen la Fórmula (IV), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(IV)

en la que

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de

34

35

hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclo; o tomados conjuntamente forman un heterociclo;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo;

R_4 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$, o $S(O)_uR_{10}$;

R_5 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, arilo, o heteroarilo; y

R_{10} es alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, o alquinilo sustituido, y *u* es 0, 1, 2 ó 3.

En los compuestos de Fórmula (IV), ventajosamente R_1 es alquilo sustituido (más preferentemente $CHR_{17}R_{18}$, tal como se definieron en la presente); R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R_3 es $-(CH_2)_n-Z$, en donde Z es CH_3, CO_2H, amino, aminoalquilo, alquilamida, alcoxi, arilo, cicloalquilo, o

40
39

heterociclo (preferentemente morfolinilo), y *n* es 1 ó 2; y R_4 y R_5 son hidrógeno, halógeno, metoxi, o alquilo inferior.

Cuando se hace referencia en la presente, a compuestos de Fórmula (I), esa referencia incluye compuestos de Fórmulas (II), (III) y (IV). Los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales, profármacos y solvatos. El término "sal(es)", tal como se emplea en la presente, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Los iones anfotéricos (sales internas o interiores) se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa en la presente (y pueden estar formados, por ejemplo, en donde los sustituyentes R comprendan una porción ácida tal como un grupo carboxilo). También incluidas en la presente se encuentran las sales de amonio cuaternario tales como las sales de alquilamonio. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque se contemplan otras sales dentro del alcance de la invención, ya que pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación, que puedan emplearse durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad

de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipite o en un medio acuoso, seguido de la liofilización.

Las sales de adición de ácido, ejemplares, incluyen los acetatos (tales como aquellos formados con el ácido acético o con el ácido trihaloacético, por ejemplo, el ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con el ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas ejemplares (formadas, por ejemplo, en donde los sustituyentes R comprendan

una porción ácida tal como un grupo carboxilo) incluyen las sales de amonio, las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, litio y potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio,, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como las benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como la arginina, lisina, y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden hacerse cuaternarios con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención se contemplan también en la presente. El término "profármaco" tal como se emplea en la presente, denota un compuesto que, con la administración a un sujeto, sufre la conversión química por procesos metabólicos o químicos, para producir un

compuesto de la Fórmula (I), o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de Fórmula (I) son preferentemente hidratos.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente, tales como aquellos que puedan existir debido a carbonos asimétricos en los sustituyentes R del compuesto de la Fórmula (I), incluyendo las formas enantioméricas y diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, substancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados por ejemplo, como racematos o con todos los, u otros, estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R tal como los definen las recomendaciones de la IUPAC 1974.

De conformidad con la invención, los moduladores de receptores canabinoides, incluyendo los compuestos de Fórmula (I) se emplean típicamente como parte de una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un modulador de receptores

44
43

canabinoides para el tratamiento de una enfermedad respiratoria y/o que comprenden compuestos de Fórmula (I), se pueden formular por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes, sólidos o líquidos, convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los moduladores de receptores canabinoides para el tratamiento de una enfermedad respiratoria y/o los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar a través de cualquier medio apropiado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingüalmente; bucalmente; parenteralmente; tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones, acuosas o no acuosas, inyectables, estériles); nasalmente, tal como por rociador para inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios; y en formulaciones unitarias de dosificación que contengan vehículos o

44

diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los moduladores de receptores canabinoides pueden administrarse por ejemplo, en una forma apropiada para la liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir a través del uso de composiciones farmacéuticas apropiadas, que contengan los moduladores de receptores canabinoides, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los moduladores de receptores canabinoides se pueden administrar también en la forma de liposomas.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente suspendente, metilcelulosa como un intensificador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los

moduladores de receptores canabinoides, incluyendo aquellos para el tratamiento de una enfermedad respiratoria y/o compuestos de Fórmula (I), pueden suministrarse también a través de la cavidad oral mediante la administración sublingüal y/o bucal. Las tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas secadas por congelación, son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas en que los moduladores de receptores canabinoides se formulan con diluyentes de rápida disolución, tales como el manitol, lactosa, sucrosa, y/o ciclodextrinas. También incluidos en esas formulaciones pueden encontrarse excipientes de alto peso molecular tales como las celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Esas formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa, tales como la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa sódica (SCMC), el copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo Gantrez), y agentes para controlar la liberación, tales como el copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden adicionar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes, para la facilidad de la fabricación y el uso.

46

Las composiciones ejemplares para la administración por inhalación o aerosol nasal, incluyen soluciones salinas que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes, tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables o suspensiones que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como el manitol, 1,3-butandiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y suspendentes, adecuados, que incluyan los monoglicéridos o diglicéridos, sintéticos, y ácidos grasos incluyendo el ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen los supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante, adecuado, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal, para

liberar el fármaco.

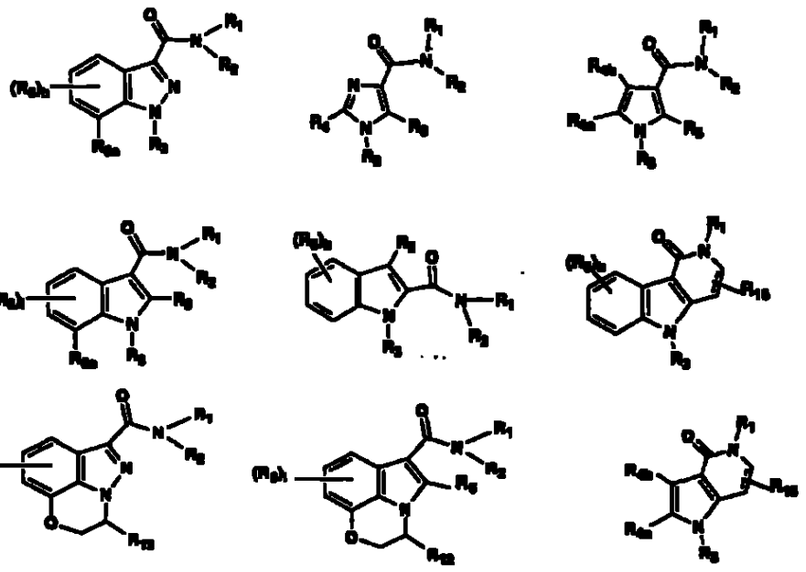
Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como la Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

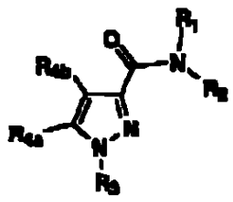
La cantidad efectiva de un compuesto empleado en la presente invención, puede ser determinada por una persona de experiencia ordinaria en la técnica, e incluye las cantidades de dosificación ejemplares para un humano adulto, desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, del compuesto activo, por día, que se puede administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la severidad de la condición en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, de la

manera más preferente especies de mamíferos tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a trastornos inflamatorios, inmunológicos o asociados con las células respiratorias.

Compuestos Preferidos

Los compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de Fórmula (I) representados por las siguientes estructuras:





en donde:

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclo que tienen en su heteroátomo o heteroátomos, ya sea azufre o al menos uno entre nitrógeno y oxígeno; o tomados conjuntamente forman un heterociclo que es insaturado o que se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina;

R_3 y R_{12} son $-(CH_2)_n-Z$ ó $-O-(CH_2)_n-Z$;

R_4, R_{4a}, R_{4b} y R_6 en cada caso se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, nitro, hidroxi, alcoxi, y fenilo;

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo;

R_6 es hidrógeno u OR_8, en donde R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo;

R_{15} es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

Z es CH_3, CO_2H, amino, aminoalquilo,

alquilamida, alcoxi, heterociclo, arilo, o cicloalquilo,

h es 4;

i es 3; y

n es 1 ó 2

Más preferidos son los compuestos representados por las estructuras a las que se hizo referencia anteriormente, en donde

R_1 es alquilo sustituido o forma un heterociclo con R_2 que es insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina;

R_2 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo, o forma un heterociclo con R_1 que es insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina;

R_3 y R_{12} son $-(CH_2)_n-Z$;

R_4, R_{4a}, R_{4b}, y R_6, en cada caso, se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, y alcoxi.

R_5 es hidrógeno o metilo;

R_{6a} es hidrógeno u OR_8, en donde R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, o arilalquilo;

R_{15} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

Z es heterociclo;

n es 1 ó 2;

h es 4; e

i es 3.

Adicionalmente preferidos son los compuestos representados por las estructuras preferidas anteriores, en donde

R_1 es $-CHR_{17}R_{18}$;

R_2 es hidrógeno o metilo;

R_3 y R_{12} son $(CH_2)_n$-morfolinilo;

R_4, R_{4a}, R_{4b}, y R_6 en cada caso se seleccionan de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, y alcoxi;

R_5 es hidrógeno o metilo;

R_{6a} es hidrógeno u OR_8, en donde R_8 es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, fenilo, o bencilo;

R_{15} es hidrógeno, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{17} y R_{18} se (i) seleccionan independientemente de hidrógeno y $-(CH_2)_s-(CR_{21}R_{22})_v-(CH_2)_t-W$; o (ii) R_{17} y R_{18} conjuntamente forman cicloalquilo, arilo, o heterociclo que tenga como su heteroátomo, o heteroátomos,

52

azufre o al menos uno entre oxígeno y nitrógeno;

W en cada caso se selecciona, independientemente, de CH_3, alquilamida, aminoalquilo, alquiltio, alcoxi, hidroxi, ciano, $-CO_2R_{19}$, $-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)N(R_{19})O(R_{20})$, $-NR_{19}(C=O)R_{20}$, arilo, cicloalquilo y heterociclo que tenga como su heteroátomo o heteroátomos azufre o al menos uno entre oxígeno y nitrógeno;

R_{19} y R_{20} se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo;

R_{21} y R_{22} son hidrógeno, alquilo, hidroxi, o hidroxialquilo;

h es 4;

i es 3;

n es 1 ó 2

s y *t* son 0, 1 ó 2; y

v es 0 ó 1.

También preferidos son los compuestos definidos inmediatamente arriba, en donde R_{17} y R_{18} son $-(CH_2)_s-W$, en donde W, en cada caso, se selecciona de $-CH_3$, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(=O)N$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_2$, $-C(=O)NH$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono),

-C(=O)NH(cicloalquilo), -C(=O)H, -C(=O)NH_2, -C(=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -C(=O)N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)O(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), -NH(C=O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)(arilo), -NH(C=O)arilo, fenilo, imidazol, bifenilo, piridina, pirrolidina, tiofeno, pirazol, imidazol, tetrazol, oxazol, oxadiazol, y naftilo, en donde el grupo W está sustituido opcionalmente con una cantidad de uno a cuatro grupos seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, acetilamino, heterociclo, bencilo, o arilo; o (ii) tomados conjuntamente forman un cicloalquilo o bicicloalquilo de tres a ocho miembros, sustituido opcionalmente con una cantidad de uno a cuatro grupos seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, cicloalquilo, y heterociclo.

Métodos de Preparación

Los compuestos de Fórmula (I), los moduladores de receptores canabinoides ilustrados en los ejemplos posteriores de la presente, y compuestos intermediarios para el uso en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar usando los

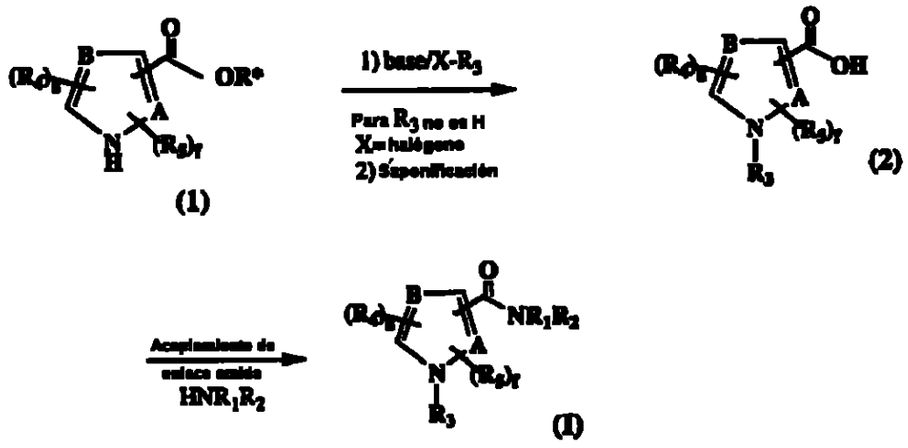


métodos ilustrados en los siguientes Esquemas del A al N. Los Esquemas A y B y del G al J exhiben esquemas para preparar compuestos de Fórmula (I); los Esquemas del C al F muestran métodos para preparar compuestos útiles como moduladores de receptores canabinoides y como intermediarios en la preparación de compuestos de Fórmula (I); los Esquemas del K al M describen con más detalle los procesos inventivos reivindicados en la presente para preparar compuestos de Fórmula (I); y el Esquema N ilustra un procedimiento general para ciclizaciones de indol catalizadas con Pd, útiles en la preparación de los compuestos de Fórmula (I). Para todos los Esquemas y compuestos, los grupos A, B, J, L, M, Q, R_1-R_6, R_{15}, y R_{16}, son como se describieron anteriormente para un compuesto de Fórmula I, al menos que se indique de otra manera. Selecciones apropiadas pueden ser realizadas por un experimentado en el campo de grupos apropiados para cada uno de los grupos X, R*, R', R", R_a, R_b, u otros grupos a los que se hace referencia, en general, en estos Esquemas. Los solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados también fácilmente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia en su totalidad, y las abreviaturas que aparecen de aquí en adelante se usan en estos Esquemas por facilidad

de referencia. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

Los métodos descritos en la presente pueden llevarse a cabo con materiales y/o reactivos de partida, en solución, o alternativamente, en donde sea apropiado, con uno o más materiales o reactivos de partida, unidos a un soporte sólido {ver(1) Thompson, L. A. y Ellman, J. A., Chemical Reviews, 96, 555-600 (1996); (2)Terrett, N. K., et al, Tetrahedron, 51, 8135-8173 (1995); (3)Gallop, M. A. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M. et al, Journal of Medicinal Chemistry, 37, 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., et al, Angewandte Chemie International Edition in English, 35, 2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl; F. et al, Angewandte Chemie, 108, 2436-2487 (1996); y (7) Sofia, M. J., Drugs Discovery Today, 1, 27-34(1996)}.

Esquema A



El compuesto de partida (1), en donde A y B son nitrógeno o carbono y R* es un grupo protector carboxilo, tal como alquilo o arilalquilo, se puede tratar con una base y un agente de alquilación. Las bases ejemplares incluyen LDA, K_2CO_3, hidruro de sodio, y hexametildisilazuro de sodio/potasio, y los agentes de alquilación ejemplares incluyen R_3X en donde X es un grupo saliente, tal como un halógeno o triflato, y R_3 es preferentemente alquilo, arilalquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo. La saponificación con una base acuosa tal como el LiOH proporciona entonces el compuesto (2).

El compuesto (2) puede hacerse reaccionar con una amina, usando condiciones de reacción bien conocidas en la técnica para la síntesis de enlaces peptídicos (ver por

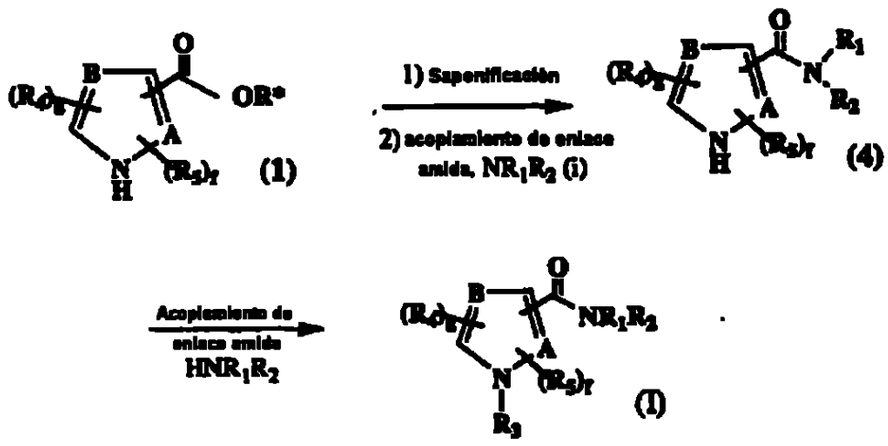
ejemplo, Bodanszky y Bodanszky, The Practice of Peptide Chemistry, Springer-Verlag (1984); Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag (1984)}; para dar un compuesto de Fórmula (I). Los reactivos ejemplares para activar el grupo carboxilo del compuesto (2) para reaccionar con la amina, incluyen el cloruro de BOP, reactivo BOP, HATU, carbodiimidas tales como la DCC y EDC, ya sea solos o en combinación con un hidroxibenzotriazol.

Alternativamente, el compuesto (1) se puede aislar y luego tratar con una amina apropiada en un solvente no prótico tal como THF o DMF en la presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como TEA, DIPEA, DBU, o hexametildisilazuro de sodio/potasio, o una base inorgánica tal como el carbonato de sodio, potasio o cesio o hidruro de potasio.

Alternativamente, el compuesto (2) se puede preparar, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, seguido de la reacción subsecuente con una amina para proporcionar un compuesto de Fórmula (I).

El compuesto (1) se encuentra comercialmente disponible o se puede preparar fácilmente por una persona experimentada en el campo, y/o en donde A y B sean carbono se pueden preparar como se describe posteriormente en el Esquema J.

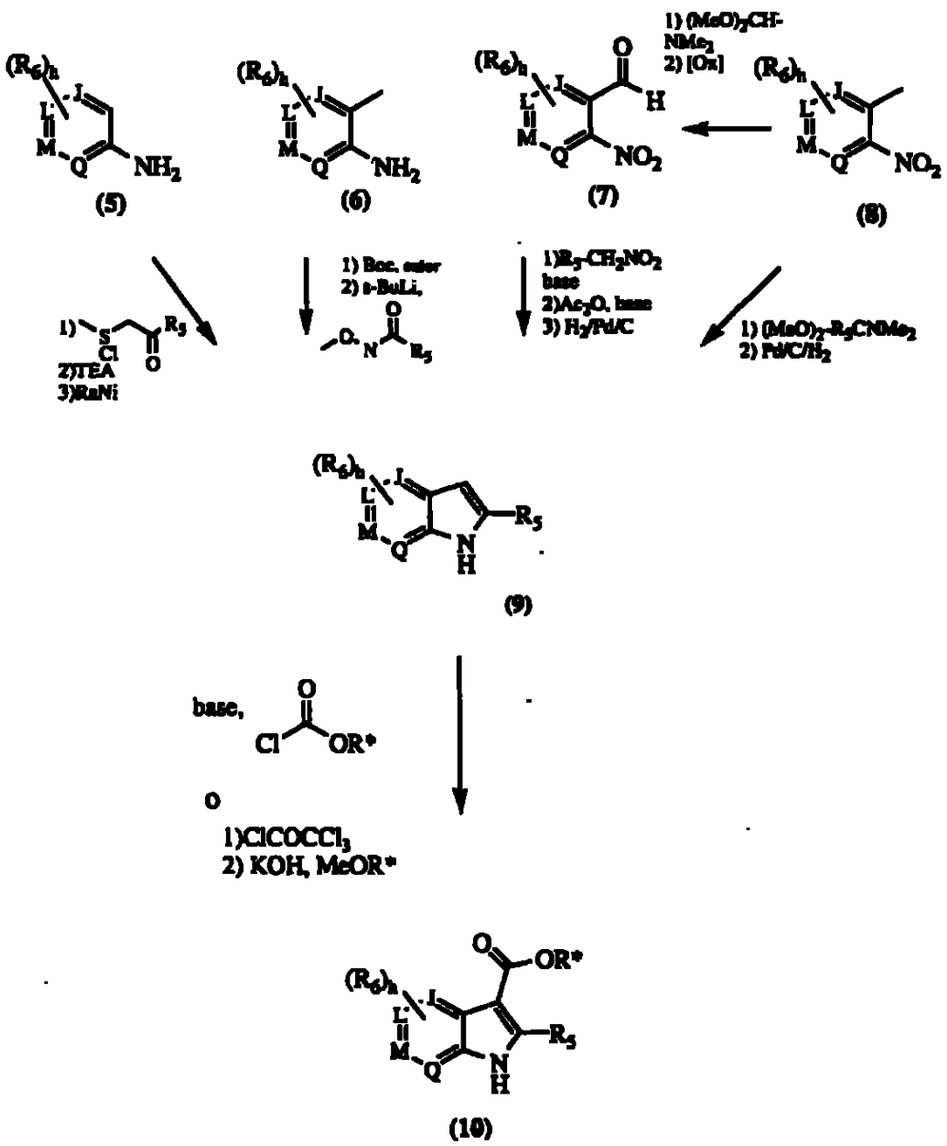
Esquema B



El compuesto de partida (1) se puede saponificar seguido del tratamiento con una amina, bajo condiciones estándares de formación de enlace amida (descritas anteriormente en el Esquema A) para proporcionar el compuesto (4). El tratamiento del compuesto (4) con una base apropiada y un agente de alquilación (R_3X) (tal como describió anteriormente para el Esquema A) proporciona un compuesto de Fórmula (I).

~~60~~ 59

Esquema C



Los Esquemas C y D presentan métodos para preparar compuestos heterocíclicos (10) fusionados en base a pirrol, que se pueden usar como materiales de partida (1)

60

en los Esquemas A y B, es decir, en donde dos grupos R_4 forman un anillo fusionado. Estos compuestos (10) se pueden usar para formar compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, los compuestos de fórmula (10) se pueden usar en el Esquema H, posterior, para formar los compuestos de Fórmula (Ib) o (Ic).

El compuesto (9) se puede preparar alternativamente a partir de los compuestos (5), (6), (7) u (8) como sigue:

(i) a partir del compuesto (5) mediante el tratamiento con beta cetoclorosulfuros y una base tal como TEA, seguido de la desulfuración usando níquel Raney (Gassman *et al.* Journal of the American Chemical Society, Vol. 96, pp. 5512-5517 (1974);

(ii) a partir del compuesto (6) mediante el tratamiento con un grupo protector anilina, tal como Boc, seguido del tratamiento con un organolitio tal como el sec-BuLi, y un hidroxamato de o-metilo;

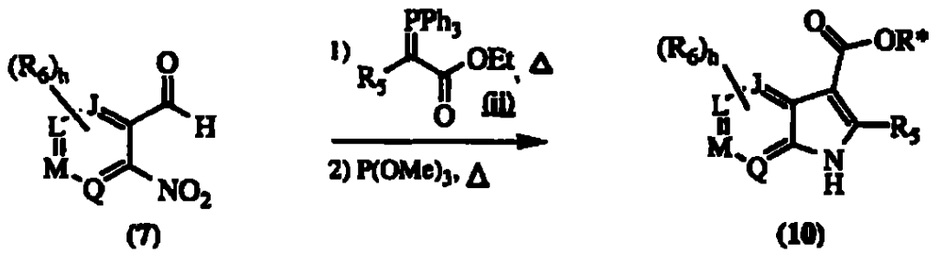
(iii) a partir del compuesto (7) mediante el tratamiento con un nitroalcano, seguido de la acetilación e hidrogenación; o

(iv) a partir del compuesto (8) mediante el tratamiento con un dimetil acetal de alquilamida (tal como el dimetil acetal de N,N-dimetilacetamida) seguido de la hidrogenación.

El compuesto (9) se puede convertir en el compuesto (10) mediante el tratamiento con una base tal como el bromuro de metilmagnesio y un cloroformiato de alquilo tal como el cloroformiato de etilo.

Alternativamente, el compuesto (9) se puede convertir en el compuesto (10) mediante el tratamiento con cloruro ácido de triclorometilo y una base tal como la colidina, seguido de la conversión en un éster alquílico con un alcóxido (tal como KOH) y un alcohol (tal como MeOH).

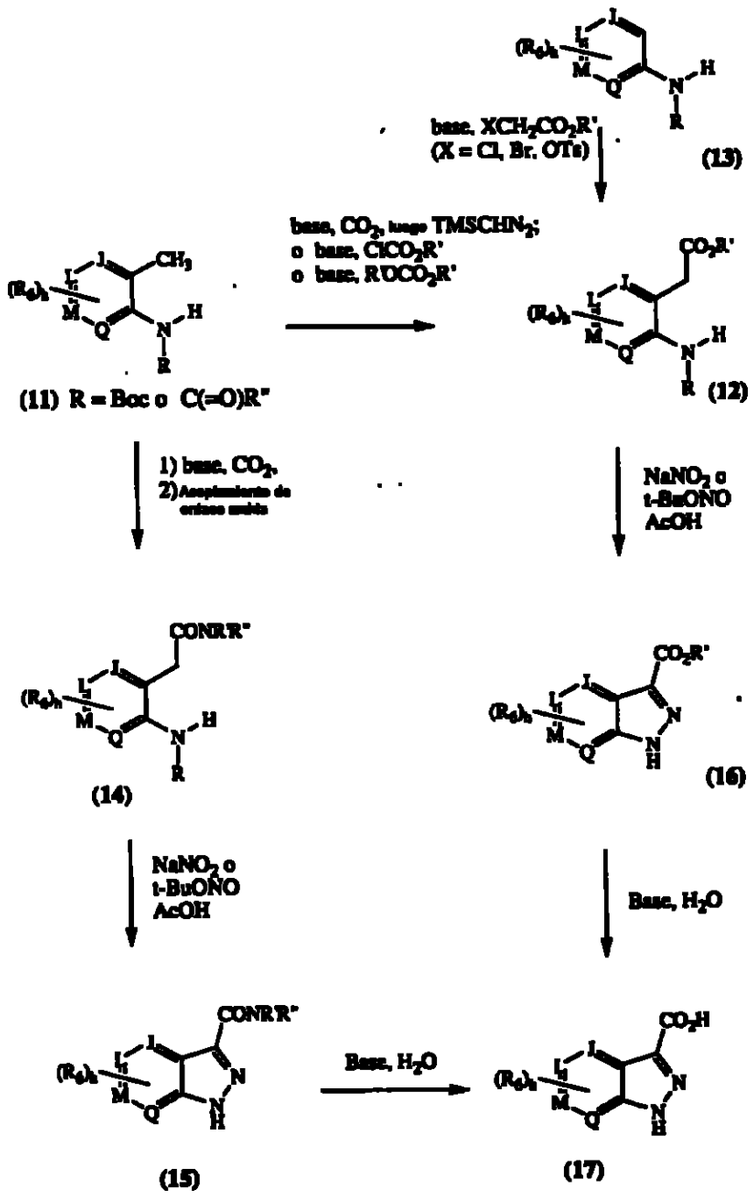
Esquema D



Como una alternativa para el Esquema C, el compuesto (10) se puede preparar directamente a partir del compuesto (7) mediante el tratamiento con un reactivo de Wittig tal como (ii) seguido de la reducción/ciclización.

62

Esquema E


base, XCH2CO2R'
(X = Cl, Br, OTs)
(13)
base, CO2, luego TMSCHN2;
o base, ClCO2R'
o base, RUCO2R'
(11) R = Boc o C(=O)R"
(12)
1) base, CO2,
2) Acoplamiento de
enlace amida
NaNO2 o
t-BuONO
AcOH
CONRR"
(14)
(16)
NaNO2 o
t-BuONO
AcOH
Base, H2O
CONRR"
Base, H2O
(15)
(17)

64
63

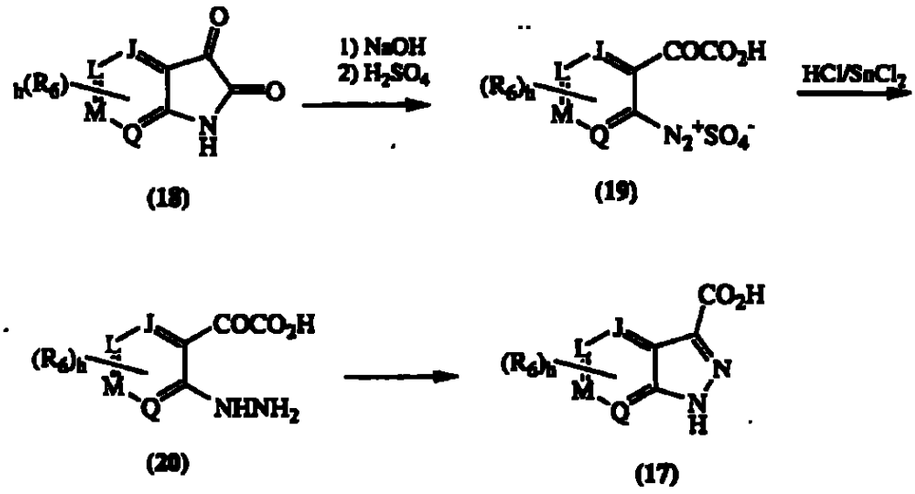
Los Esquemas ,E y F describen métodos para preparar compuestos en base a pirazol (17), que se pueden usar para producir los compuestos de Fórmula (I) de conformidad con los métodos de los Esquemas A y B.

El compuesto (17) se puede preparar a partir del compuesto (11) o del compuesto (12), por ejemplo, a través de la hidrólisis catalizada con bases, ya sea del compuesto (15) o del compuesto (16).

El compuesto (11) se puede convertir en el compuesto (14) a través de una secuencia de extensión de un carbono (por ejemplo, la carboxilación con base y un agente adecuado, seguida de un acoplamiento de enlace amida). El compuesto (14) se puede convertir en el compuesto (15) con el tratamiento con un agente nitroso, tal como el nitrito de sodio o el nitrito de tert-butilo. El compuesto 12 se puede convertir en el compuesto (16) bajo las mismas condiciones.

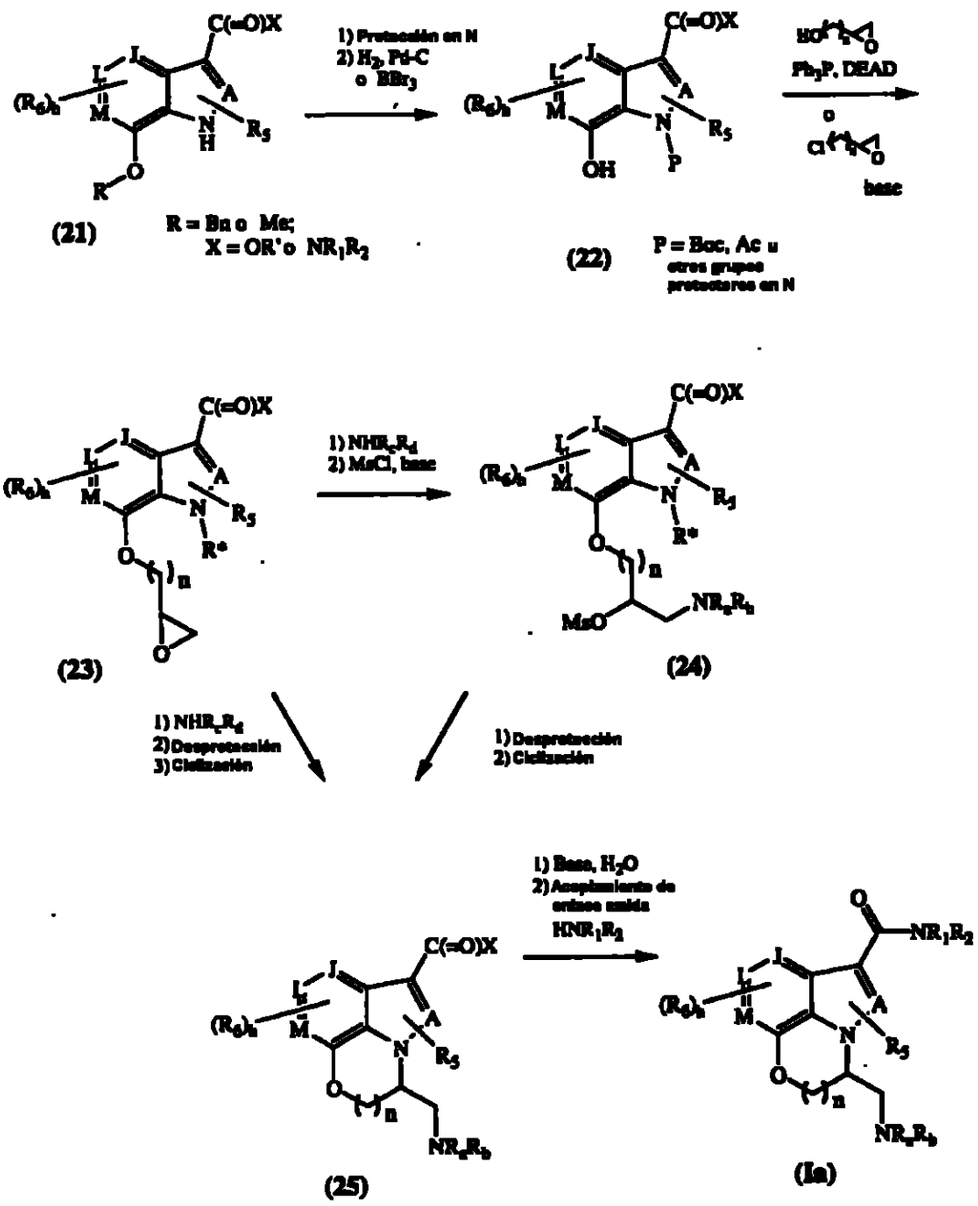
El compuesto (12) se puede preparar a partir del compuesto (11) o del compuesto (13), es decir, a partir del compuesto (11) a través de una secuencia de extensión de un carbono (carboxilación con base y un agente apropiado) o a partir del compuesto (13) a través de una secuencia de extensión de dos carbonos (alquilación con base y un agente apropiado)

Esquema F



Alternativamente al Esquema E, el compuesto (17) se puede preparar a partir del compuesto (18) tal como se muestra en el Esquema F, es decir, mediante la conversión del compuesto (18) en el compuesto (19) a través de la apertura de anillo catalizada con base, seguido de la diazotización, reducción del compuesto (19) al compuesto (20), y el cierre de anillo del compuesto (20) para dar el compuesto (17).

Esquema G


C(=O)X
1) Protección en N
2) H_2, Pd-C
o BBr_3
Ph_3P, DEAD
base
(21)
R = Bn o Me;
X = OR' o NR_1R_2
(22)
P = Boc, Ac u otros grupos protectores en N
1) NHR_3R_4
2) MsCl, base
(23)
(24)
1) NHR_3R_4
2) Desprotección
3) Ciclización
1) Desprotección
2) Ciclización
1) Base, H_2O
2) Acoplamiento de amina amida
HNR_1R_2
(25)
(Ia)

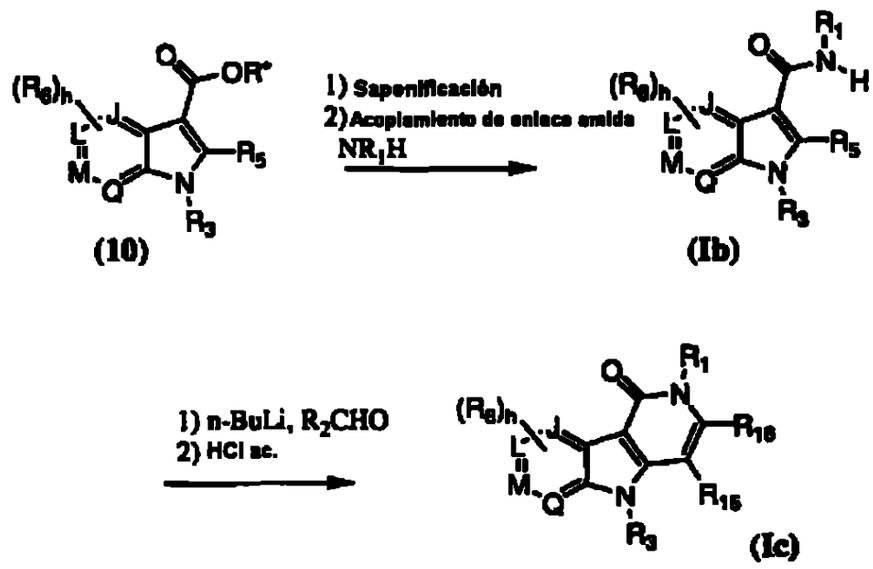
66

Los compuestos de Fórmula (Ia) en donde A es nitrógeno o carbono, se pueden preparar a partir del compuesto (21) tal como se muestra en el Esquema G. El compuesto (21) se puede proteger en N y desenmascarar (remoción de O-bencilo u O-metilo) para dar el compuesto (22). La O-alquilación del compuesto (22) proporciona el compuesto (23).

El compuesto (23) se puede convertir en el compuesto (25) directamente, a través de una secuencia de tres etapas: a) la reacción con una amina apropiada; b) la remoción del grupo protector en N; y c) la ciclización bajo las condiciones de Mitsunobu. Alternativamente, el compuesto (23) se puede convertir en el compuesto (25) a través del compuesto (24), es decir, el tratamiento del compuesto (23) con una amina apropiada, seguido de la mesilación de la porción alcohol, proporciona el compuesto (24), y la eliminación del grupo protector en N del compuesto (24) seguida del cierre de anillo, proporciona el compuesto (25).

La hidrólisis catalizada con base, del compuesto (25) seguida de una reacción de acoplamiento de enlace amida, con una amina apropiada, proporciona el compuesto de Fórmula (Ia).

Esquema H

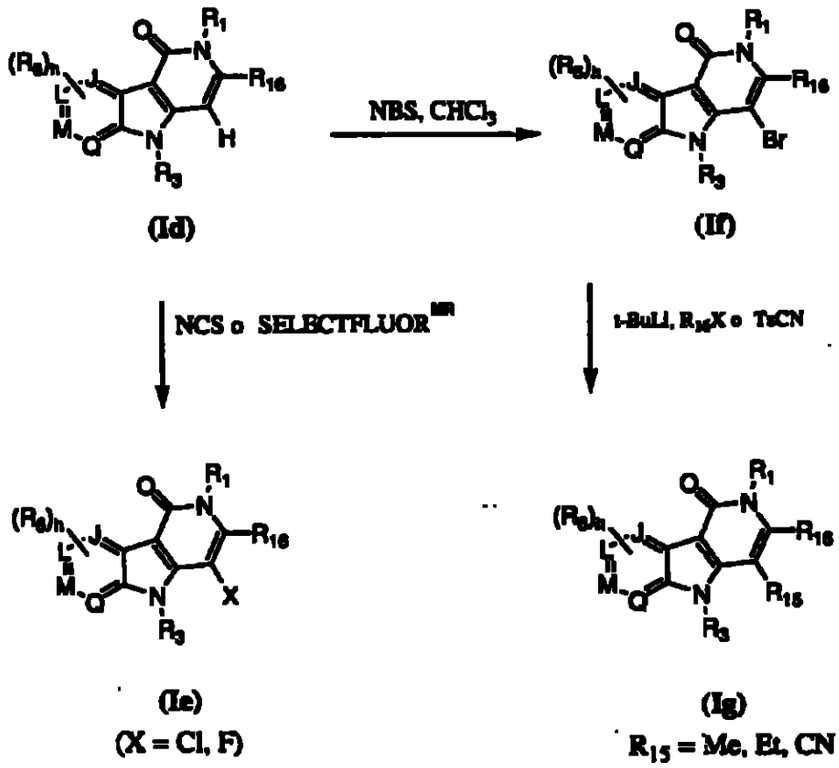


El Esquema H describe la preparación de compuestos de Fórmula (Ic) partiendo de compuestos de Fórmula (10) (ver el Esquema C), y los métodos de los Esquemas A y B. El compuesto (10) se puede saponificar seguido del tratamiento con una amina bajo condiciones estándares, formadoras de enlace amida (descritas en el Esquema A) para dar un compuesto (Ib), también un compuesto de Fórmula (I). El compuesto (Ic) se puede preparar a partir del compuesto (Ib) mediante el tratamiento con un organolitio (tal como n-BuLi) seguido de un derivado de aldheído R_2CHO, seguido del tratamiento con un ácido acuoso tal como HCl (ver, por ejemplo, Clark, R. D. *et al*, Journal

X-9
68

of Medicinal Chemistry, Vol. 36 (1993), pp. 2645-2657) ("Clark").

Esquema I

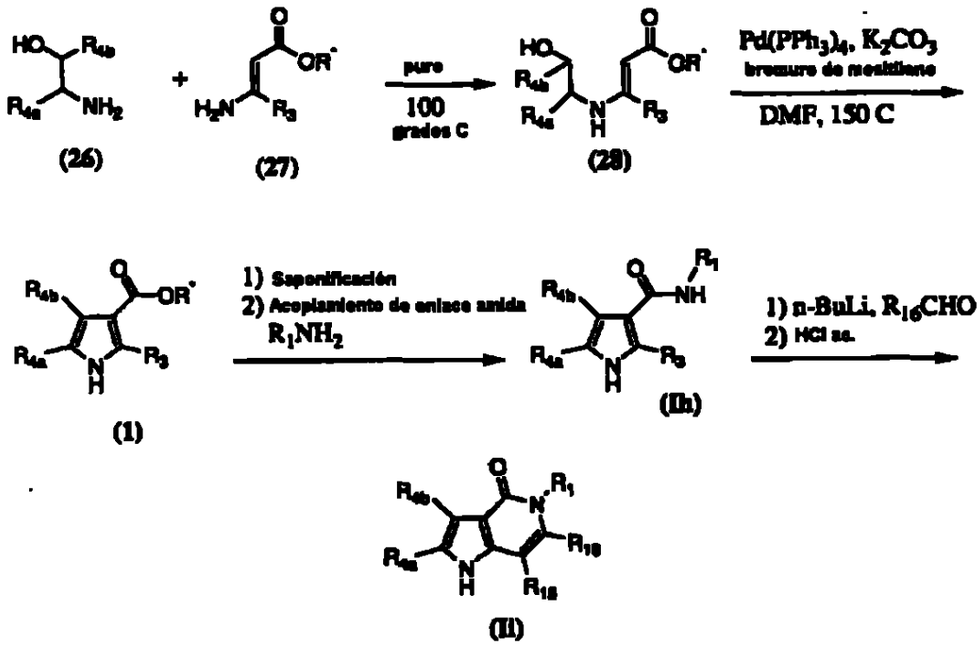


El Esquema I ilustra métodos para la preparación de compuestos de Fórmulas (Ie), (If), y (Ig) a partir del compuesto (Id). El compuesto (Ie) se puede preparar a partir del compuesto (Id) mediante el tratamiento con NCS o SELECTFLUOR^{MR}. El compuesto (If) se

puede preparar del compuesto (Id) mediante el tratamiento con NBS. El compuesto (Ig) se puede preparar a partir del compuesto (If) mediante el tratamiento con un organolitio (tal como t-BuLi) seguido del tratamiento con un háluro de alquilo $R_{16}X$ o cianuro de tosilo (TsCN).

El compuesto (Id) se puede preparar a partir del Esquema H, en donde R_{15} es hidrógeno.

Esquema J

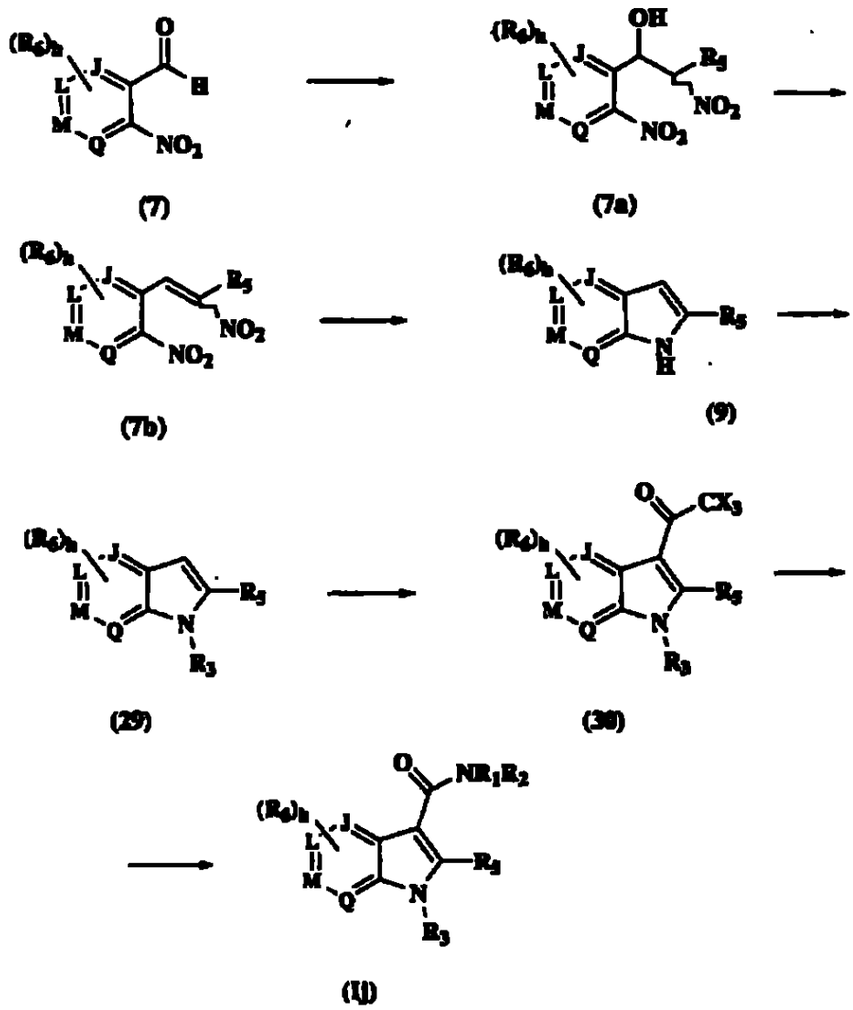


El Esquema J describe la formulación de los compuestos de Fórmula (Ih) y (Ii). El compuesto (28) se

puede preparar calentando un compuesto de mezcla (26) y (27). El compuesto (1) se puede preparar a partir del compuesto (28) mediante el tratamiento con un catalizador de paladio tal como el $Pd(PFen_3)_4$, una base inorgánica tal como el K_2CO_3, y un haluro de arilo tal como el bromuro de mesitileno {ver, por ejemplo, Aoyagi, *et al.* Tetrahedron Letters, 37, 9203-9206 (1996)}. El compuesto (1) se puede saponificar seguido del tratamiento con una amina, bajo condiciones estándares de formación de enlace amida (descritas anteriormente en el Esquema A) para dar un compuesto de Fórmula (Ih). El compuesto de Fórmula (Ii) se puede preparar a partir del compuesto (Ih) mediante el tratamiento con un organolitio (tal como n-butillitio) seguido de un derivado de aldheído R_5CHO seguido del tratamiento con un ácido acuoso tal como HCl (ver, por ejemplo Clark, citado anteriormente en el Esquema H).

71

Esquema K



El Esquema K describe un proceso inventivo para producir compuestos de Fórmula (Ij).

El compuesto (7a) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (7) (ver el Esquema C) con un

nitroalquilo bajo condiciones apropiadas tal como en la presencia de una sal haluro (por ejemplo, fluoruro de potasio) y un éter corona (por ejemplo, 18-corona-6).

El compuestos (7a) se puede convertir en un grupo saliente tal como con anhídrido acético en acetato de sodio y un agente que contenga fluoruro tal como KF en la presencia de 18-corona-6 para dar un compuesto (7b).

El compuesto (7b) se puede reducir bajo condiciones de hidrogenación estándares (por ejemplo, H_2/Pd/C) en un solvente apropiado tal como EtOH/AcOH/EtOAc para proporcionar el compuesto (9).

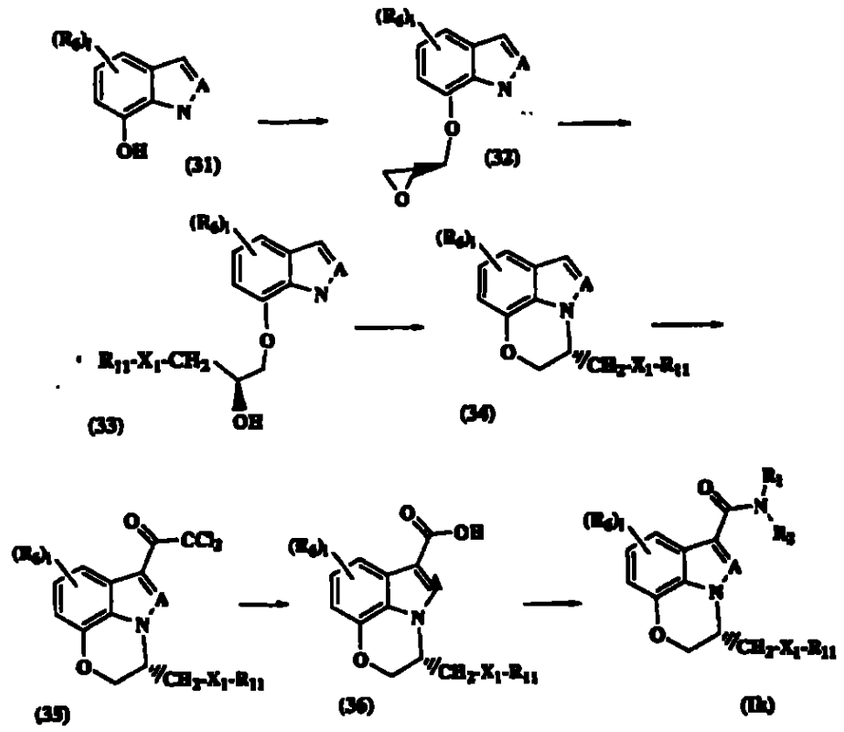
El compuesto (9) se puede tratar con R_3-haluro en la presencia de una base tal como NaOH y un solvente apropiado tal como DMSO para formar un compuesto de Fórmula (29).

El compuesto (29) se puede tratar con haluro de trihaloacetilo (por ejemplo, en donde el haluro es cloruro) para dar el compuesto (30). En el caso en donde R_3 no comprenda un sustituyente básico, son necesarios una base apropiada tal como la colidina y un solvente apropiado tal como el dicloroetano, para dar los compuestos (30). En el caso en donde R_3 contenga un sustituyente básico, no se necesita de la adición de una base externa tal como la colidina.

El compuesto (30) se puede tratar con una

amina apropiada en la presencia de una base apropiada para formar amidas de Fórmula (Ij). Alternativamente, los compuestos (30) se puede hidrolizar al carboxilato, usando una base tal como NaOH seguido de la utilización de métodos estándares de acoplamiento de enlace amida, conocidos en la técnica para formar compuestos de Fórmula (Ij).

Esquema L



El Esquema L muestra un proceso inventivo para preparar compuestos de Fórmula (Ik), en donde A es nitrógeno o CR_5 tal como se definió en la presente.

El proceso comprende someter un compuesto (31) a alquilación (por ejemplo con (R)-(+)-glicidol bajo condiciones estándares de Mitsunobu (DEAD, Fen_3P)) para dar el compuesto (32). Alternativamente, el compuesto (31) puede reaccionar con (R)-(-)-epicalohidrina en una base, para dar el compuesto (32).

El compuesto (32) sufre la apertura de anillo en la presencia un nucleófilo R_{11}-X_1 o R_{11}-X_1-H en donde H es hidrógeno) en donde R_{11} se selecciona de alquileno, alquileno sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo, y X_1 (o X_1-H) es cualquier nucleófilo que pueda abrir el anillo de un epóxido, incluyendo, aunque no limitado a, alcoholes, aminas, tioles, azidas y nucleófilos de carbono, para dar el compuestos (33).

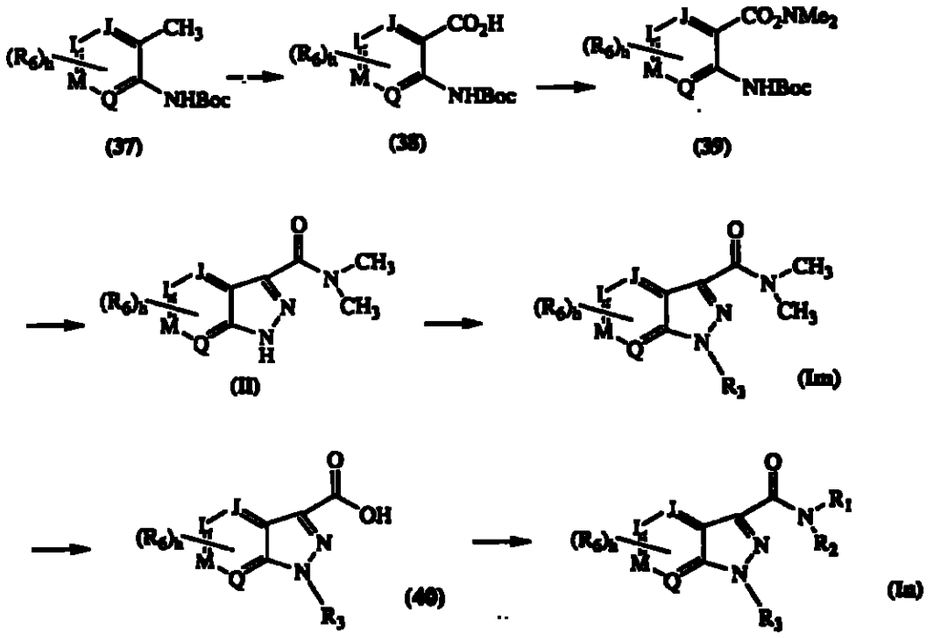
El compuesto (33) puede sufrir la ciclización bajo condiciones de Mitsunobu (DEAD, $PFen_3$) para dar el compuesto (34). Alternativamente, el compuesto (33) se puede tratar con un haluro de sulfonilo para proporcionar un sulfonato que se puede ciclizar para formar un compuesto (34).

El compuesto (34) se puede tratar con haluro

de trihaloacetilo (por ejemplo, cloruro de tricloroacetilo) bajo temperaturas elevadas (preferentemente desde aproximadamente 40 a 120 ^{0}C) para dar el compuesto (35).

El compuesto (35) se puede hidrolizar bajo condiciones básicas para dar el compuesto (36). El compuesto (36) se puede acoplar a una amina usando técnicas estándares de acoplamiento de enlace amida (EDC/HOBT o cloruro de ácido) para dar los compuestos de Fórmula (Ik).

Esquema M



El Esquema M muestra un proceso inventivo para producir los compuestos de Fórmulas (Il) y (Im).

El proceso comprende hacer reaccionar el compuesto (37) con un alquillitio y dióxido de carbono, para formar el compuesto (38).

El compuesto (38) se hace reaccionar con una dialquilamina bajo condiciones estándares de enlace amida (tal como EDCI, HOBt) para formar el compuesto (39).

El compuesto (39) se trata con un nitrito tal como $NaNO_2$ en ácido acuoso (tal como ácido acético) a temperaturas elevadas (preferentemente desde aproximadamente 50 a 140 ^0C) para dar el compuesto de Fórmula (Il).

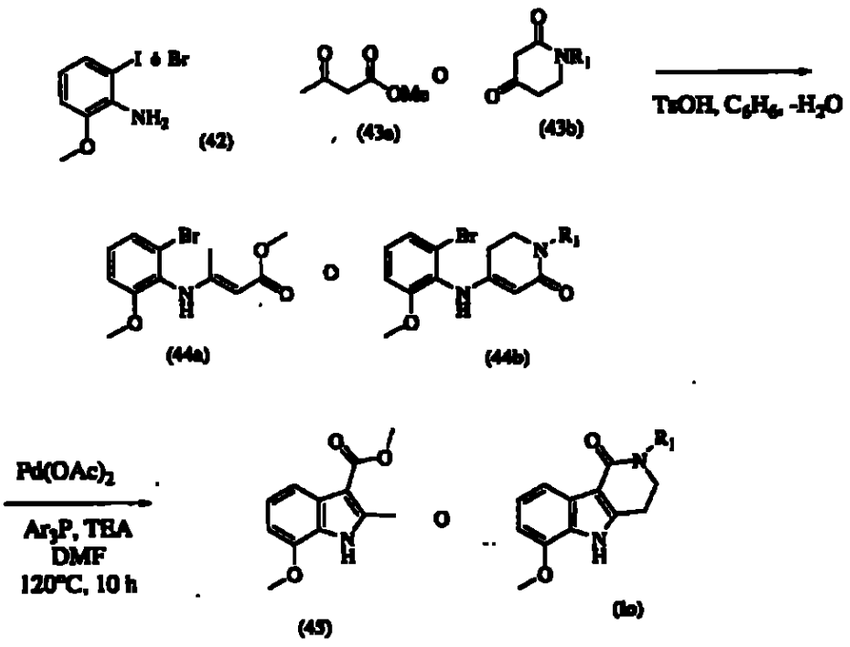
El compuesto de Fórmula (Il) se trata con R3-haluro en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, para dar un compuesto de Fórmula (Im), en donde R_3 es diferente de hidrógeno.

El compuesto de Fórmula (Im) se hidroliza bajo condiciones básicas acuosas, para formar el compuesto (41).

El compuesto (41) se acopla a una amina, bajo condiciones estándares de acoplamiento de enlace amida (por ejemplo EDC/HOBT o cloruro de ácido) para proporcionar compuestos de Fórmula (In).

77

Esquema N



El Esquema N muestra un procedimiento general para las ciclizaciones de indol catalizadas con Pd que se pueden usar para producir compuestos de Fórmula (Io) o moduladores de receptores canabinoides o intermediarios (45) para producir los compuestos de Fórmula (I).

Una mezcla de orto-haloanilina (42) y beta-cetoéster (43a) o amida (43b) (1.2 equivalentes) se calienta con la eliminación azeotrópica de agua en la presencia de un catalizador ácido, por 24 horas, para dar enamidas (44a) o (44b).

La ciclización de enamidas (44a) o (44b), catalizada con Pd, se lleva a cabo usando de 10 a 20% en mol de Pd y de 21 a 42% en mol de ligando de fosfina, para dar los compuestos (45) o de Fórmula (Iǫ). El ligando preferido es la Tri-orto tolilfosfina. El aislamiento de los indoles se puede llevar a cabo mediante cromatografía en columna.

Utilidad

Los solicitantes han descubierto que moduladores del receptor canabinoide son efectivos para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Las enfermedades respiratorias para las cuales son útiles los moduladores del receptor canabinoide, incluyen, aunque no están limitadas a, trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis. Esos moduladores del receptor canabinoide incluyen cada uno de los compuestos descritos en los ejemplos de la presente, incluyendo los compuestos de Fórmula (I), así como los compuestos descritos en los ejemplos 1-2, 14-16, y 67-71 de la presente. El descubrimiento de los solicitantes, de que los moduladores del receptor canabinoide son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, pertenece también a los moduladores de receptores canabinoides previamente

identificados, como efectivos para otros usos, tales como los moduladores de receptores canabinoides descritos en los documentos de Patente Europea Números EP 0570920 y EP 0444451; las Publicaciones Internacionales Números WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, y WO9412466; las Patentes Norteamericanas Números 4,371,720, U.S. 5,081,122, U.S. 5,292,736 y U.S. 5,013,387; y la Patente Francesa No. FR 2735774.

Los solicitantes han descubierto también un grupo de novedosos moduladores de receptores canabinoides, de Fórmula (I) útiles para el tratamiento de cualesquiera enfermedades mediadas por receptores canabinoides, incluyendo las enfermedades respiratorias a las que se hizo referencia anteriormente y enfermedades no respiratorias. Las enfermedades no respiratorias mediadas por receptores canabinoides incluyen el rechazo a transplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por las células T soriasis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, y daño isquémico o por reperfusión.

Los compuestos empleados en la presente invención, para el tratamiento de enfermedades respiratorias o no respiratorias, estimulan las rutas

inhibitorias en las células, particularmente en los leucocitos, en las células epiteliales del pulmón o ambas, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de esas enfermedades. Tal comó se usa con referencia a las utilidades descritas en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" abarca la prevención, alivio parcial, o curación de la enfermedad o trastorno. "Activación de los leucocitos" se define en la presente como alguna o todas entre la proliferación celular, producción de citocina, expresión de proteínas de adhesión y producción de mediadores inflamatorios. "Activación de células epiteliales" se define en la presente como la producción de algunas o todas entre mucinas, citocinas, quimiocinas y la expresión de proteínas de adhesión.

Por ejemplo, los moduladores del receptor CB2 son valiosos en el tratamiento de cierto número de enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, el tratamiento de enfermedades inflamatorias), dado que los moduladores del receptor CB2 previenen la activación de monocitos/macrófagos y la liberación de citocinas inflamatorias. El tratamiento de enfermedades mediadas por los leucocitos es una modalidad particularmente preferida de la presente invención, a través del empleo de los compuestos de Fórmula 1. Se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la

activación y proliferación de los leucocitos.

Además, los moduladores del receptor CB son valiosos en el tratamiento de trastornos respiratorios. Esos compuestos bloquean la activación de las células epiteliales del pulmón, por porciones, tales como agentes alérgicos, citocinas inflamatorias o humo, limitando por ello la liberación de mucina, citocinas y quimiocinas. Otra modalidad preferida de la presente invención es el uso de compuestos para tratar una enfermedad respiratoria, en donde los compuestos inhiben selectivamente la activación de las células epiteliales del pulmón.

Los moduladores de receptores canabinoides, para el tratamiento de enfermedades respiratorias o no respiratorias, de conformidad con la presente invención, pueden ser usados con otros agentes terapéuticos tales como aquellos descritos posteriormente. Ese(esos) otro(s) agente(s) terapéutico(s) se puede(n) administrar antes, simultáneamente, o después, de la administración de los moduladores de receptores canabinoides de conformidad con la invención.

Ejemplares de esos agentes terapéuticos, que pueden usarse en combinación con los moduladores de los receptores canabinoides, incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo la ciclosporina A), CTLA4-

Ig, anticuerpos tales como el anti-ICAM-3, el receptor del anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre el CD40 y la gp39, tales como anticuerpos especificos para el CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir del CD40 Y gp39 (CD40Ig y CD8gp39), inhibidores tales como los inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como la desoxiespergualina (DSG), fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAID) tales como el ibuprofeno, esteroides tales como la prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos tales como el metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), mofetilo de micofenolato, fármacos citotóxicos tales como la azatiprina y la ciclofosfamida, inhibidores TNF-α tales como el tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptores solubles del TNF tales como el etanercept (Enbrel), rapamicina (sirolimus o Rapamune), leflunomida (Arava), e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como el celecoxib (Celebrex) y rofecoxib (Vioxx), o derivados de los mismos, anticitocinas tales como la antiIL-4 o proteínas de fusión del receptor IL-4 e inhibidores PDE 4 tales como el Ariflo, y los

inhibidores PTK descritos en las siguientes solicitudes de Patente Norteamericanas, incorporadas en la presente como referencia en su totalidad: No. de serie 09/097,338, presentada el 15/6/98; No. de serie 09/094,797, presentada el 15/06/98; No. de serie 09/173/,413, presentada el 15/10/98; y No. de serie 09/262,525, presentada el 4/03/99. Ver también los siguientes documentos y referencias citadas en las mismas, e incorporadas en la presente como referencia: Hollenbaugh, D., et al, "Cleavable CD40Ig Fusion Proteins and the Binding to Sgp39", *J. Immunol Methods* (Netherlands), *188(1)*, p 1-7 (15 de Diciembre de 1995). Hollenbaugh, D., et al, "The human T Cell Antigen Gp39, A Member of the TNF gene family, is a Ligand for the CD40 Receptor Expression of a Soluble Form of Gp39 with B Cell Co-Stimulatory Activity", *EMBO J* (Inglaterra), *11(12)*, p 4313-4321 (Diciembre de 1992); y Moreland, L. W. et al., "Treatmet of Rheumatoide Arthritis with a Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (p75)-Fc Fusion Protein", *New England J. of Medicine. 337(3)*, pp. 141-147 (1997).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk

Reference (PDR) o como de otra manera lo determine una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

El uso de los compuestos de la presente invención, tal como se encuentran abarcados por la Fórmula (I), en el tratamiento de trastornos asociados con la activación de los leucocitos, se ejemplifica, aunque no se limita a, el tratamiento de cierta gama de trastornos tales como: rechazo a transplantes (tales como al trasplante de órganos, transplante agudo, xenotransplante o heteroinjerto u homoinjerto (tal como se emplean en el tratamiento de quemaduras)), protección del daño isquémico o por reperfusión, tal como el daño isquémico o por reperfusión en el que se incurre durante el transplante de órganos, infarto al miocardio, choque apoplético u otras causas; inducción de tolerancia al transplante; artritis (tal como la artritis reumatoide, artritis soriática u osteoartritis), esclerosis múltiple; enfermedades respiratorias y pulmonares que incluyen, aunque no se limitan a, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, bronquitis, y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS); enfermedad de intestino inflamatorio, incluyendo la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedad injerto contra

huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediada por las células T, incluyendo la hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad del tipo retardada y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad de Celiac); soriasis; dermatitis por contacto (incluyendo la debida al veneno de Ivy); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; Hipertiroidismo Autoinmune tal como la enfermedad de Graves; la enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa, vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Gillain-Barre, otras enfermedades autoinmunes; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como las alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias dérmicas; escleracierma; micosis fungoides; respuestas inflamatorias y respiratorias agudas (tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el daño de isquemia/reperfusión), dermatomiositis, alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eccema; enfermedad de Behcet, pustulosis Palmoplanteris; Pyoderma gangrenum; síndrome de Sezary; dermatitis atópica, esclerosis sistémica, y morfea. El término trastorno

"asociado con la activación de los leucocitos" o "mediado por la activación de los leucocitos" tal como se usa en la presente, incluye cada una de las enfermedades o trastornos a las que se hizo referencia anteriormente. En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares mencionados anteriormente, sin tomar en cuenta su etiología. La actividad combinada de los compuestos de la presente, hacia los monocitos, macrófagos, células T, etc., puede ser útil en el tratamiento de cualesquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

Los receptores canabinoides son importantes en la regulación de las respuestas al receptor Fc gamma, de los monocitos y macrófagos. Los compuestos de la presente invención inhiben la producción, dependiente del Fc gamma, del TNF alfa, en monocitos/macrófagos humanos. La capacidad para inhibir las respuestas de los monocitos y macrófagos, dependiente del receptor Fc gamma, da por resultado una actividad antiinflamatoria adicional, para los compuestos de la presente. Esta actividad es especialmente valiosa, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la artritis o la enfermedad de intestino inflamatorio. En particular los compuestos de la presente son valiosos para el

87

tratamiento de la glomerulonefritis autoinmune y en otros casos de glomerulonefritis inducida por la deposición de complejos inmune en el riñón, que activan las respuestas del receptor Fc gamma, conduciendo al daño al riñón.

Los receptores canabinoides se expresan en las células epiteliales del pulmón. Estas células son responsables de la secreción de mucinas y citocinas/quimiocinas inflamatorias en el pulmón, y de esta manera se encuentran intricadamente involucradas en la generación y progresión de enfermedades respiratorias, inflamatorias y alérgicas. Los moduladores de los receptores canabinoides regulan tanto la producción espontánea como la simulada, tanto de mucinas como de citocinas. De esta manera, esos compuestos son valiosos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias y pulmonares, incluyendo la COPD, ARDS, y la bronquitis.

Los receptores canabinoides se pueden expresar en las células epiteliales del intestino y de aquí que pueden regular la producción de citocina y mucina y pueden ser de uso clínico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias relacionadas con el intestino.

Los receptores canabinoides se expresan

también en linfocitos, un subconjunto de los leucocitos. De esta manera, los moduladores inhibirán la activación, proliferación y diferenciación, de las células B y T. De esta manera, serán útiles en enfermedades autoinmunes que involucren las respuestas mediadas, ya sea por anticuerpos o células, tales como la esclerosis múltiple y el Lupus.

Además, los receptores canabinoides regulan el receptor Fc épsilon y la desgranulación de los mastocitos y basófilos inducida por las quimiocinas. Estos juegan importantes papeles en el asma, rinitis alérgica y en otras enfermedades alérgicas. Los receptores Fc épsilon son estimulados por los complejos IgE-antígeno. Los compuestos de la presente invención inhiben las respuestas de desgranulación inducidas por el Fc épsilon, incluyendo la línea celular de basófilos, RBL. La capacidad para inhibir las respuestas de los mastocitos y basófilos, dependientes del receptor Fc épsilon, da por resultado la actividad antiinflamatoria y antialérgica, adicional, para los compuestos de la presente. En particular, los compuestos de la presente son de valor para el tratamiento del asma, rinitis alérgica y otros casos de enfermedades alérgicas.

40
89

Ensayo de Enlazamiento a la Membrana, Usando CB1 o CB2 Humano

El siguiente ensayo se llevó a cabo usando el receptor canabinoide humano expresado en células COH.

El marcador, trazador, radioactivo (WIN 55,212-2 Mesilato [5,7-3H] para CB2, CP55,940 para CB1) y el compuesto de análisis, se incuban conjuntamente en una placa para cultivo de tejidos, de 96 pozos. Todos los reactivos se disolvieron o volvieron a suspender en amortiguador para enlazamiento (HEPES 10mM, pH 7.4, EDTA 1mM, $MgCl_2$ 5mM, BSA 0.3%). La reacción se inicia mediante la adición de membranas (50 µg) de células CHO-K1 que expresaban, ya sea el CB1 o el CB2). Las placas se incuban dos horas con agitación a temperatura ambiente y la reacción se recolecta en un Wallac Filtermat B con 7 ciclos de lavado usando amortiguador de lavado (HEPES 10mM, pH 7.4, BSA 0.1%). El filtro se somete a conteo en un contador de escintilación Betaplate para evaluar la actividad inhibitoria del canabinoide, por parte del compuesto de análisis (actividad inversamente proporcional a la cantidad de WIN55212-2 marcado, incorporado). Rutinariamente el radiomarcado se usó a una concentración de 10 nM pero

la concentración exacta de los reactivos y la cantidad del marcador pueden variarse según se necesite.

Este ensayo es ventajoso ya que puede llevarse a cabo en un formato de 96 pozos el cual se puede automatizar fácilmente. En el ensayo se pueden sustituir diferentes ligandos de canabinoides, marcados. Los receptores de canabinoides, recombinantes, se pueden obtener a partir de fuentes comerciales y se pueden expresar en cultivos de células CHO o de insectos (células de *Spodoptera frugiperda*).

Ensayos de células

(1) Producción de Citocinas de Monocitos/Macrófagos

Monocitos humanos recientemente aislados, o la línea celular monocítica humana THP-1, se incuban a razón de 1 x 10^{-6} células/mililitro en medios RPMI 1640 que contienen 10% de FBS con el compuesto de análisis, durante 30 minutos, y luego se estimulan mediante la adición, ya sea de lipopolisacáridos (LPS) o complejos inmunes (IC). Las células se incuban durante 6 horas a 37 ^{0}C tiempo en el cual los sobrenadantes de células se retiran y se someten a ensayo respecto a las citocinas (TNF, IL-1β, IL-6, IL-

8) usando estuches para ELISA disponibles comercialmente. Los inhibidores de los agonistas canabinoides inhiben la producción de citocinas inflamatorias.

(2) Activación de las Células Epiteliales del Pulmón

La capacidad de los canabinoides, para inhibir la producción de mucina, quimiocina/citocina, de las células epiteliales del pulmón, se evalúa con líneas de células epiteliales de pulmón humano H292 Y A549. Las células epiteliales se cultivan durante toda la noche en placas de microtitulación de 48 pozos en RMPI 1650 completo (200 µl/pozo) a una densidad de 2 x x 10^{-5} células/mililitro. Los medios se retiran y se reemplazan con medios frescos. Los compuestos de análisis en 50µl de solución reguladora isotónica, se adicionan y se incuban durante 1 hora a 37 ^{0}C. La activación de células se dispara mediante la adición de un agente estimulante que contiene uno de los medios condicionados por el humo EGF, TNF-α o IL-1α. En este ensayo, la ICS50 para el Win-55212-2 fue menor que 20 mcM. Después de un período de tiempo deseado (por ejemplo 24 horas) los sobrenadantes de células se

A 2
92

retiran y se someten a ensayo respecto a la mucina, citocina y quimiocinas, mediante ELISA. Los agonistas canabinoides inhiben la producción de mucina e IL-8 de las células epiteliales del pulmón.

Además del Win-55212-2 (descrito en el documento de Patente Francesa FR 2,735774 A1, incorporado en la presente), los compuestos de Fórmula (I) demostraron actividad en el ensayo anterior de células epiteliales del pulmón, particularmente en los ésteres de aminoácidos basados en indol y en indazol, descritos en la presente.

(3) Ensayos de Proliferación de las Células T

Se evalúa la capacidad de los canabinoides para inhibir la proliferación de las células T de la sangre periférica humana, normal, que ha sido estimulada para que crezcan anticuerpos anti-CD3 y anticuerpos anti-CD28. Una placa de 96 pozos se recubre con un anticuerpo monoclonal para el CD3 (tal como el G19-4), el anticuerpo se deja enlazar y luego se lava la placa. El anticuerpo enlazado a la placa sirve para estimular las células. Las células T de la sangre periférica humana normal, se adicionan a los pozos

junto con el compuesto de prueba más el anticuerpo anti-CD28 para proporcionar una estimulación conjunta. Después de un período de tiempo deseado (por ejemplo, 3 días), se adiciona la [3H]-timidina a las células, y después de la incubación adicional para permitir la incorporación del marcador en el ADN recientemente sintetizado, las células se recolectan y se cuentan en un contador de escintilación para medir la proliferación celular.

(4) <u>Desgranulación de las células RBL</u>

Las células RBL 2H3 se cultivan durante toda la noche en MEM completo, a una densidad de 1 x 10^{-6} células/mililitro a 37 ^{0}C en 100 µl del medio. Los compuestos de análisis en 50 µl de solución reguladora isotónica, se adicionan y se incuban durante 2 horas a 37 ^{0}C. La desgranulación de células se activa mediante la adición de 25 µl de complejo de DNP-BSA IgE (300 ng/ml de DNP-BSA) y se incuban 30 minutos adicionales a 37 ^{0}C. Se retiran cincuenta µl del sobrenadante de células, de cada pozo, y se colocan en una segunda placa de 96 pozos que contienen 50 µl de la solución substrato [90 mililitros de solución reguladora NAGA (hex) (70 mililitros de $NaPO_4$ 0.2 M, 20 mililitros de

monohidrato de ácido cítrico 0.4M pH 4.5) + 135 mililitros de dH_2O, 615 miligramos de p-Nitrofenil N-acetil D-glucosaminida]. La reacción se detiene mediante la adición de 100 µl de solución de paro NAGA (Glicina 0.2M, NaCl 0.2M, NaOH 0.2M) y la placa se lee a 405 nm sobre un lector de placas de microtitulación. Todos los compuestos de los Ejemplos de la presente muestran una actividad deseada en los ensayos descritos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran modalidades de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean de aquí en adelante y en los Ejemplos:

Ph o Fen = fenilo
Bn = bencilo
t-Bu = butilo terciario
Me = metilo

Et = etilo

MeOH = metanol

EtOH = etanol

Et_2O = éter dietílico

EtOAc = acetato de etilo

Pen = pentilo

Boc = tert-butiloxicarbonilo

Cloruro de BOP = cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo

Cbz-Cl =cloroformiato de bencilo

m-CPBA = ácido meta-cloroperbenzoico

hex = hexano(s)

Morf = morfolina o morfolinilo

Reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

EDC ó EDCI = 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida

EDC.HCl = clorhidrato de EDC

DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC = diciclohexilcarbodiimida

DCE = 1,2 dicloroetano

DCM = diclorometano

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIPEA = diisopropiletilamina

47
96

DMA.HCl = clorhidrato de dimetilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DME = 1,2 dimetoxietano

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido,

DIBALH = hidruro de diisobutilaluminio

HATU = hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]

HOAc ó AcOH = ácido acético

HOBT ó HOBT.H_2O = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HOAT = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol

LDA = diisopropilamida de litio

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

NMM = N-metilmorfolina

TFA = ácido trifluoroacético

TEA = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

Cs_2CO_3 = carbonato de cesio

HCl = ácido clorhídrico o clorhidrato

KOH = hidróxido de potasio

K_2CO_3 = carbonato de potasio

$LiAlH_4$ = hidruro de litio y aluminio

LiOH = hidróxido de litio

n-BuLi = n-butillitio

47
97

t-BuLi = t-butillitio

NaCl = cloruro de sodio

NaOH = hidróxido de sodio

$NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)

Pd/C = paladio sobre carbón

Ph_3P ó Fen_3P = trifenilfosfina

$Pd(OAc)_2$ = acetato de Paladio

$Pd(Fen_3P)_4$= tetraquis trifenilfosfina paladio

Ar = argón

N_2= nitrógeno

DI = desionizada

min = minuto(s)

h ó hr = hora(s)

L = litro

mL = mililitro

µL = microlitro

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

mol = moles

mmol = milimol(es)

meq = miliequivalente

RT = temperatura ambiente

t. de ret. = tiempo de retención de HPLC (minutos)

sat. = saturada

ac. = acuosa(o)

TLC = cromatografía en capa fina

HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución

LC/MS = cromatografía de líquidos de alta resolución/espectrometría de masas

MS ó Espec. Masa = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

p. f. = punto de fusión

Condiciones de HPLC

Cuando se escribe una letra entre paréntesis seguido a los tiempos de retención de HPLC, esta referencia denota las condiciones de HPLC. Los tiempos de retención de

HPLC fueron determinados usando un gradiente de elución lineal, de mezclas del solvente A y el solvente B (solvente A = 10% de MeOH/90% de agua/0.1% de TFA y el solvente B = 90% de MeOH/10% de agua/0.1% de TFA) en donde el gradiente empieza con el 100% del solvente A y se incrementa en una proporción lineal hasta el 100% del solvente B durante el tiempo de elución total especificado. Todos los productos fueron detectados usando un detector UV a una longitud de onda de 220 nm.

Condición A: columna cromatográfica Balística YMC S5, ODS 4.6 mm x 50 mm, con un tiempo de elución del gradiente total, de 4 minutos, y flujo de 4 mililitros/minuto.

Condición B: columna cromatográfica Balística YMC S5, Pro 4.6 mm x 33 mm, con un tiempo de elución del gradiente total, de 2 minutos, y flujo de 5 mililitros/minuto.

Condición C: columna cromatográfica Balística, YMC S5, Turbopak Pro, 4.6 mm x 33 mm, con un tiempo de elución del gradiente total, de 2 minutos, y flujo de 5 mililitros/minuto.

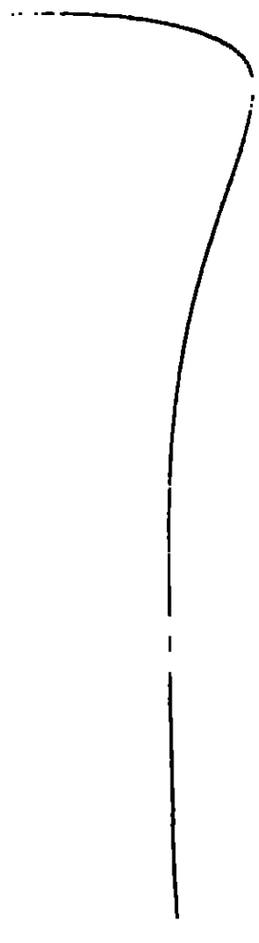
Condición D: columna cromatográfica Balística YMC ODSA 5µ, C18 4.6 mm x 50 mm, con un tiempo de elución

del gradiente total, de 4 minutos, y un flujo de 4 mililitros/minuto.

Condición E: columna cromatográfica Balística YMC S5, Turbopak Pro 4.6 mm x 33 mm, con un tiempo de elución del gradiente total, de 2 minutos, y flujo de 4 mililitros/minuto.

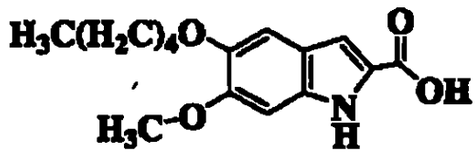
Tablas

En las tablas, se proporcionan estructuras para los compuestos de los ejemplos. En algunos casos se puede mostrar un átomo de nitrógeno enlazado a dos grupos; dado que el nitrógeno tiene una valencia de tres, deberá comprenderse, en esos casos, que el grupo nitrógeno está enlazado también a un átomo de hidrógeno. Un enlace que se extienda desde un anillo o cadena, puede denotar un grupo metilo, tal como lo reflejan los nombres de los compuestos.



Ejemplo 1

Ácido 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxílico



A. N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol

Una solución de 5-benciloxi-6-metoxiindol (990 mg, 3.9 milimoles) en DMF (3 mililitros) se adiciona a una solución de NaH (234 mg, 5.9 milimoles, 60% en aceite) en DMF (1 mililitro) a 0 °C. El baño de hielo se retira y la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El matraz de reacción se enfría hasta 0 °C y se adicionan, mediante una jeringa, $FenSO_2Cl$ (0.6 mililitros, 4.7 milimoles). El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona agua (25 mililitros) y la capa acuosa se extrae con Et_2O (4x50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran in vacuo para dar un aceite. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (25% y luego 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol como un sólido

cristalino (1.38 gramos, 90% de rendimiento).

B. N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de Etilo

A una solución del compuesto A (120 mg, 0.3 milimoles) en THF a -78 °C se adicionó, gota a gota, nBuLi (140 mL, 0.35 milimol, 2.57 M en hexano) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta -78 °C y se adicionó $ClCO_2Et$ (37 ml, 0.38 milimol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente, lentamente. La mezcla de reacción se enfrió súbitamente con solución saturada acuosa de NH_4Cl, se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc (3 x 40 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto B del título anterior, como un vidrio amarillo, el cual se usó directamente en la próxima etapa.

104
103

C. N-fenilsulfonil 5-hidroxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo

La hidrogenólisis del compuesto B, en MeOH/EtOAc, 1/1, con Pd al 10%-C/balón de H_2, seguido de la cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto C del título anterior (77 mg, 58% de rendimiento).

D. N-fenilsulfonil 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto C (38 mg, 0.17 milimoles), K_2CO_3 (36 mg, 0.27 milimoles) en DMF (2 mililitros) se adicionó 1-bromopentano (27 µl, 0.21 milimoles) y la reacción se calentó a 65 ^{0}C durante 18 horas. Se adicionaron otros 30 µL de 1-bromopentano y la reacción se calentó hasta 85 ^{0}C durante otras 18 horas. La reacción se enfrió, se vertió en agua (10 mililitros) y se extrajo con Et_2O (3x50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto D del título anterior como un sólido cristalino blanco (36 mg, 73% de

105
104

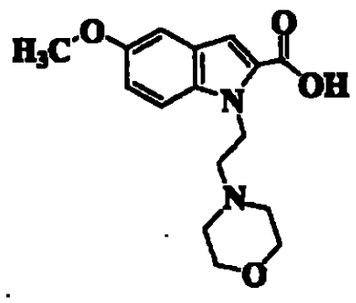
rendimiento).

E. 5-Pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato

El tratamiento del N-fenilsulfonil 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (Compuesto D) con NaOH 3 N (0.3 mililitros) en EtOH (2 mililitros) a reflujo durante 24 horas, seguido de la manipulación usual (tal como se bosquejó anteriormente) proporcionó el ácido 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxílico.

Ejemplo 2

1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato



A. Éster metílico de 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato

A una solución de 5-metoxi-2-indolcarboxilato de metilo (36 mg, 0.17 milimoles) y clorhidrato de N-(2-

106
105

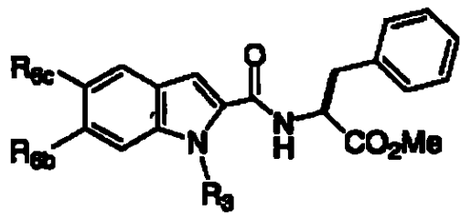
cloroetil)morfolina (39 mg, 0.21 milimoles) en DMF (2 mililitros) a 0 °C, se adicionó NaH (18 mg, 0.44 milimoles, 60% en aceite) en una porción. El baño de hielo se retiró y se dejó agitar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y luego a 65 °C durante 16 horas. Se adicionó agua (2 mililitros) y la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mililitros), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% y luego 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto A del título anterior, como un sólido blanco (32 miligramos, 58% de rendimiento).

B. 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato

El éster metílico de la etapa A (31.2 mg, 0.4 milimoles) se agitó en una mezcla de NaOH 3N (0.5 mililitros) y EtOH (3 mililitros) durante 20 horas, se acidificó con HCl concentrado/solución reguladora pH 7.0 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron in vacuo para producir el Compuesto del Ejemplo 2.

107
106

Ejemplos 3-12



(IIo)

El siguiente procedimiento se usó para preparar los compuestos de los Ejemplos 3-12 que tienen la fórmula (IIo), en donde los valores para R_{6b}, R_{6c} y R_3 son como se muestran en la Tabla 1 posterior.

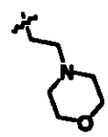
Procedimiento General:

A una solución de ácido carboxílico (0.54 milimoles), éster metílico de L-fenilalanina (118 mg, 0.54 milimoles), EDC (120 mg, 0.6 milimoles), HOBT (82 mg, 0.6 milimoles) en DCM (5 mililitros) se adicionó DIPEA (280 µl, 1.6 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se vertió en DCM (50 mililitros) y se lavó con agua (15 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% y luego 40% y luego 50% de

EtOAc/hexanos) para proporcionar la amida apropiada.

TABLA 1

EJEMPLO	R_{6b}	R_{6a}	R_3	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS MS (M+H) tiempo de ret. de HPLC (min).
3	OMe	OPen	H	Éster metílico de N-[[6-Metoxi-5-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	438.2/4.36 (A)
4	H	OMe	H	Éster metílico de N-[(5-Metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]-L-fenilalanina	352.2/3.02 (A)
5	OBn	OMe	H	Éster metílico de N-[[5- Metoxi-6-(fenilmetoxi)- 1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	459.3/3.39 (A)
6	H	OPen	H	Éster metílico de N-[[5-(Pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	409.3/4.47 (A)
7	OPen	OMe	H	Éster metílico de N-[[5- Metoxi-6-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	439.3/4.24 (A)

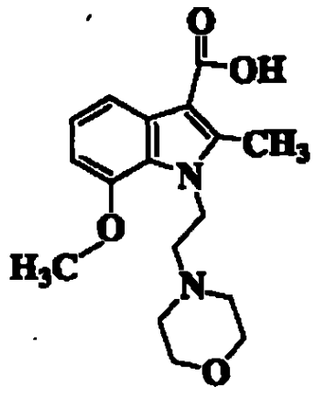
8	H	OMe		Éster metílico de N-[[5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	465.3/2.98 (A)
9	OMe	H	H	Éster metílico de N-[[5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	352.5/3.70 (A)
10	OMe	H	CH_3	Éster metílico de N-[(6-Metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-L-fenilalanina	366.2/3.87 (A)
11	OMe	H		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	465.2/3.06 (A)
12	H		H	Éster metílico de N-[[5-2-(4-Morfolinil)etoxi]-1-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	451.2/2.73 (A)

5

110
109

Ejemplo 13a

Ácido 1-(4-etilmorfolinil)-2-metil-7-metoxiindol-3-carboxílico



A. 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol

A un matraz de fondo redondo, de 2 litros, equipado con un agitador magnético y un burbujeador de N_2, se adicionaron 2-nitro-3-metoxibenzaldehído (125.7 g, 0.6939 moles), nitroetano (73 g, 0.97 moles), 18-C-6 (18 g), isopropanol (420 mililitros) y KF (20 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó a vacío para dar un aceite. Se adicionaron isopropanol (100 mililitros) y agua (250 mililitros). La mezcla se puso bajo vacío para dar una pasta líquida. La pasta líquida se agitó durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con agua (4 x 100 mililitros) y se secó para dar 1-

(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol como una mezcla diastereomérica, en una proporción de 3:2, 170.3 g, 96% de rendimiento. RMN ^1H para el isómero principal ($CDCl_3$) δ 1.38 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.90(m, 1H), 5.08(d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-7.52(m, 3H). RMN ^1H para el isómero secundario (CDCl3) δ 1.55 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94(s, 1H), 4.80(m, 1H), 5.46(d, J=3.0Hz), 7.05-7.52(m, 3H).

B. 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico y un burbujeador de N_2, se adicionó 1-(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol (170 g, 0.66 moles), anhídrido acético (450 mililitros), 18-Corona-6 (17 g) y KF (38.25 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas, luego se enfrío en un baño de agua con hielo. Se adicionó agua (2250 mililitros) lentamente. La pasta líquida resultante se agitó a 0 ^0C durante 2 horas y luego se filtró. La torta se lavó con agua DI (3x250 mililitros) y se secó con succión durante 20 horas para dar 1-(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno, 150.7g, 96% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.94(d, J=7.8Hz, 1H), 7.13(d, J=8.5Hz, 1H), 7.53(pseudo t, J=8 1Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

111

C. 2-Metil-7-metoxiindol

A un matraz de hidrogenación, de 2 litros, se adicionó 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno (44 g, 0.1850 moles), Pd al 10%/C (4.4 g, aproximadamente 50% de humedad de agua), EtOAc (600 mililitros), ácido cético (90 mililitros) y etanol absoluto (75 mililitros). La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión menor que 4.22 kg/cm^2 (60 psi) durante 3 horas y luego se filtró. La torta se lavó con EtOAc (3 x 100 mililitros). El filtrado se concentró para eliminar el acetato de etilo y el etanol. Luego se adicionó lentamente agua DI (200 mililitros). La pasta líquida resultante se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con HOAc/H_2O, 1:2 (2 x 30 mililitros), HOAc/H_2O, 1:4 (50 mililitros), agua (2 x 80 mililitros) y se secó con succión durante 18 horas para dar 2-metil-7-metoxiindol (8.3g, 62% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.18 (pseudo t, J=1.1Hz, 1H), 6.57(d, J=7.7Hz, 1H), 6.97(pseudo t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10(s, 1H).

D. 1-[2-(4-Morf lin)etil)-2-metil-3-metoximetil-7-metoxiindol

A una suspensión agitada de clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (13 gramos, 0.07 moles) se adicionó KOH pulverizado (13.2 gramos, 0.2 moles) al 85% en 100 mililitros de DMSO. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 ^{0}C y luego se agitó a esta temperatura por un tiempo de 3 a 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 100 mililitros de agua y 200 mililitros de éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mililitros). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 mililitros) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dar el compuesto anterior D como un aceite amarillo claro (13.59 gramos, 99% de rendimiento). RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 2.52(m, 4H), 2.62(t, J=7.1Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.90(s, 3H), 4.42(t, J=7.1Hz, 2H). 6.17(s, 1H), 6.55(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.90(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=8.0Hz, 1H).

44 113

E. Clorhidrato de 1-[2-(4-Morfolino)etil)-2-metil-3-tricloroacetilo-7-metoxiindol

A una solución del metoxiindol de la etapa D (13 gramos, 0.048 moles) en DCE (400 mililitros) se adicionó cloruro de tricloroacetilo (26 gramos, 0.14 moles). La solución se sometió a reflujo durante un tiempo de 6 a 8 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La pasta líquida resultante se filtró, se lavó con éter (2 x 100 mililitros) y se secó para dar el clorhidrato de metoxiindol del título anterior (21 gramos, 94% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.85 (s, 3H), 2.95(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.55(m, 2H), 4.05(m, 5H), 4.32(m, 2H), 5.15(m, 2H), 6.75(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H).

F. Ácido 1-[(4-Morfolino)etil)-2-metil-7-metoxiindol-3-carboxílico

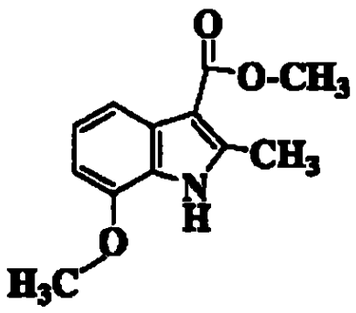
A una solución del compuesto de la etapa E (19 gramos, 0.048 moles) en THF (100 mililitros) se adicionó una solución de NaOH (100 mililitros, 1N, 0.1 mol). La mezcla de reacción se agitó por un tiempo de aproximadamente 1 a 2 horas. La pasta líquida

145
144

resultante se filtró con éter (2 x 50 mililitros). El filtrado se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con éter (2 x 100 mililitros). La torta y la capa acuosa se combinaron y el pH se ajustó a 4 con HCl (6N). La capa líquida se filtró, se lavó con éter (2 x 100 mililitros), y el sólido se secó para dar el ácido carboxílico del título anterior (15 gramos, 95% de rendimiento). RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 2.44 (s, 3H), 2.58(s, 2H), 2.72(s, 4H), 3.56(s, 4H), 3.90(s, 3H), 4.42(s, 2H), 6.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H).

Ejemplo 13b

2-Metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol



#46
115

A. 2-Metil-3-tricloroacetil-7-metoxiindol

A un matraz de fondo redondo, de 2 litros, equipado con un agitador magnético y un burbujeador de N_2 se adicionaron 2-metil-7-metoxiindol (12 gramos, 74 milimoles), acetonitrilo (125 mililitros) y colidina (15 mililitros, 113 milimoles). La mezcla se agitó para dar una solución y se enfrió con un baño de agua helada. Se adicionó cloruro de ticloroacetilo (14 mililitros, 112 milimoles). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se adicionó HCl 1N (500 mililitros) durante 10 minutos. La pasta líquida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. La torta se lavó con agua DI (3 x 50 mililitros) y se secó con succión por 17 horas para dar 2-metil-3-tricloroacetil-7-metoxiindol (22.8 gramos, 96% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.79 (s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.71(d, J=7.9Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.9, 8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 8.92(s, 1H).

B. 2-Metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol

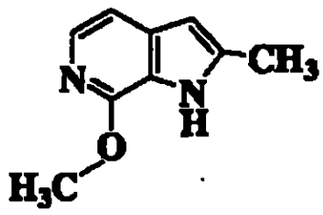
A un matraz de fondo redondo, de 1 litro, equipado con un agitador magnético y un burbujeador de

117
116

N_2, se adicionaron 2-metil-3-tricloroacetil-7-metoxiindol (22.8 gramos, 74.37 milimoles) y MeOH(150 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una pasta líquida. Se adicionó KOH (42.5% en peso, 2 mililitros) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se adicionó, gota a gota, HCl(0.1N, 500 mililitros). La pasta líquida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con agua DI (3 x 30 mililitros) y se secó con succión durante 18 horas para dar 2-metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol (15.57 gramos, 96% de rendimiento). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.71(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.12(dd, J=7.9, 8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.84(s, 1H).

Ejemplo 14

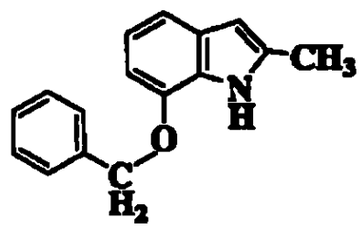
2-Metil-7-metoxi-6-azaindol



Se calentaron, a 130 °C, durante 18 horas, 2-Metoxi-3-nitro-4-metilpiridina (200 mg, 1.2 milimoles) y dimetilacetamida dimetilacetal (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se enfrió y se concentró in vacuo hasta producir un aceite rojo púrpura intenso. Se adicionaron benceno (4 mililitros) y Pd al 10%/C (25 mg) y la solución se hidrogenó a 3.16 kg/cm^2 (45 psi) durante 18 horas (en un aparato Parr). La coloración roja desapareció. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía con gel de sílice (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-metil-7-metoxi-6-azaindol (112 mg, 57% de rendimiento): LC-MS 163.1, M+H.

Ejemplo 15

2-metil-7-benciloxi indol



A. 2-metil-7-hidroxi indol

A una solución de 2-metil-7-metoxi indol (814 mg, 5.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a 0 °C, se adicionaron BBr_3 (15 mililitros, 15 milimoles, 1M en CH_2Cl_2)

y luego se retiró el baño de hielo y se continuó la agitación durante 3 horas. Se adicionó hielo y la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mililitros). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó a través del paso por una columna corta de gel de sílice (20% y luego 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-metil-7-hidroxi indol como un sólido inestable (99% de rendimiento).

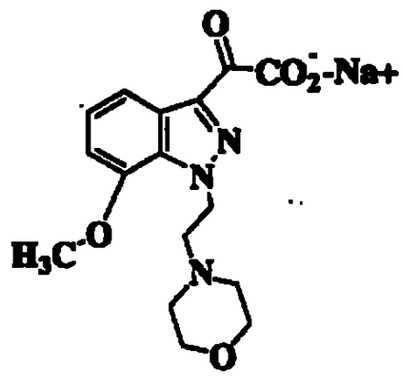
B. 2-Metil-7-benciloxi indol

Se adicionó acetona (15 mililitros) seguido de bromuro de bencilo (670 µl, 5.6 milimoles) y Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.6 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó una segunda alícuota de BnBr (140 ml) y Cs_2CO_3 (380 mg), y se continuó la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 50 mililitros). Los extractos orgánicos se lavaron con NaOH 1N y agua, y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron in vacuo. La purificación mediante cromatografía en columna (hexanos y luego 5% de EtOAc/hexanos) proporcionó el 2-metil-7-benciloxi indol

como un sólido inestable (898 mg, rendimiento de 81%). RMN ^{1}H: impuro; 238.17, M+H.

Ejemplo 16

Sal sódica del ácido 7-metoxi-1-morfolinoetil indazol-3-carboxílico



A. Dimetilacetamida del ácido [3-metoxi-2(tert-butiloxi)amino]fenilacético

A una solución del ácido 3-metoxi-2[(tert-butiloxi)amino]fenilacético (8.3 g, 30 milimoles) y EDC.HCl (8.51 g, 44.4 milimoles) se adicionaron 1-hidrobenzotriazol (4.80 g, 35.5 milimoles) y DMA.HCl (9.7 g, 120 milimoles) en 90 mililitros de DMF a temperatura ambiente. Se adicionaron DIPEA (26 mililitros, 148 milimoles) y la solución resultante se agitó durante 48 horas. La mezcla de

reacción se concentró in vacuo y el aceite resultante se disolvió en 350 mililitros de DCM y se lavó con solución acuosa de NaOH 1N (3 x 125 mililitros), solución acuosa de ácido cítrico al 6% (3 x 100 mililitros), agua (100 mililitros), y salmuera (100 mililitros). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la solución resultante se decantó y se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar un aceite de color anaranjado rojizo como el producto crudo. Este material se disolvió en Et_2O (aproximadamente 100 mililitros) y se volvió a concentrar en el evaporador giratorio para producir un sólido amarillo el cual se trituró subsecuentemente con dos porciones de 35 mililitros de hexanos, para remover cualquier cantidad residual de DMF. El sólido resultante se secó in vacuo para proporcionar el compuesto A del título anterior (7.1 gramos, 78% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (MH^+ 309.2).

B. 7-metoxi-3-dimetilamido indazol

A una solución agitada de 1.3 g (4.12 milimoles) del compuesto A en ácido acético acuoso al 4%, a 95 ^0C, se adicionó lentamente una solución acuosa de 0.85 g (12.4 milimoles) de nitrito de sodio en 1.4 mililitros de agua, durante 2 horas. Después de finalizar la adición, el

F02 121

análisis por HPLC mostró el consumo casi completo del sustrato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio, y el sólido resultante se suspendió aproximadamente en 30 mililitros de agua. El producto se recolectó por filtración a vacío y se lavó con agua (20 mililitros), luego se secó in vacuo para proporcionar el compuesto B del título anterior (0.74 g, 82%) como un sólido amarillo.

C. 7-metoxi-1-morfolinoetil-3-dimetilamido indazol

A una solución a temperatura ambiente, de 0.55 g (2.50 milimoles) del compuesto B y 0.75 g (5.00 milimoles) de 4-(2-cloroetil)morfolina en 5 mililitros, de dimetilformamida anhidra, se adicionaron 0.2 g (5.00 milimoles) de dispersión de hidruro de sodio al 60%, en dos porciones, durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, luego se adicionaron 0.75 g (5.00 milimoles) adicionales, de 4-(2-cloroetil)morfolina y se calentó a 40 ^{0}C durante 2 horas adicionales. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionaron lentamente 10 mililitros de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 30 mililitros) y los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 7 mililitros), salmuera

122

(7 mililitros), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se decantaron, y se concentraron in vacuo para proporcionar un líquido amarillo el cual se solidificó parcialmente al dejarse en reposo. Este material se trituró con tres porciones de 20 mililitros de hexanos y el sólido blanco restante se secó in vacuo, para proporcionar 0.60g (72%) del compuesto C del título anterior. LC-MS(MH^+ 333.3).

D. Sal sódica del ácido 7-metoxi-1-morfolinoetil indazol-3-carboxílico

A 0.10 g (0.301 milimoles) del compuesto C se adicionaron 0.5 mililitros de solución acuosa 3 N de KOH y 0.5 mililitros de EtOH, y la solución resultante se calentó a 80 ^{0}C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en agua (5 mililitros) y se llevó hasta un pH de 7 mediante la adición de solución acuosa de HCl 1N y luego se volvió a concentrar. El residuo resultante se volvió a disolver en agua (5 mililitros) y se basificó (pH > 10) adicionando unas cuantas gotas de solución acuosa de NaOH 1N. La solución acuosa se concentró y el sólido restante se trató con tolueno, el tolueno se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (aproximadamente 10 mililitros). La

123

sólución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo para proporcionar 0.079 g (80% de rendimiento) de la sal carboxilato D del título anterior, como un sólido blanco. LC-MS (MH^+ 306.2).

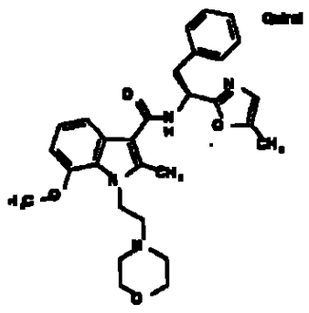
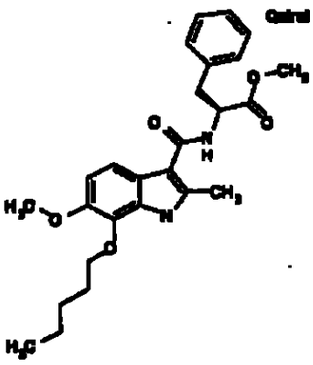
Ejemplos 17-66

Procedimiento General

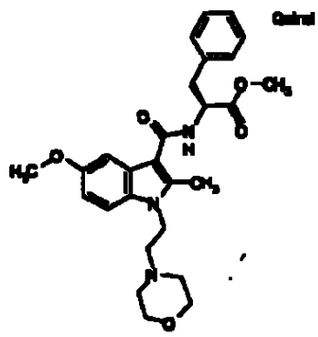
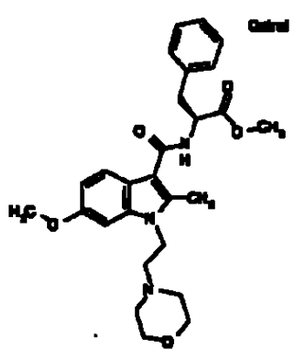
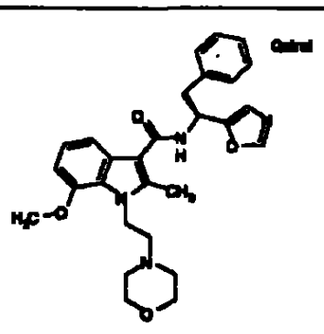
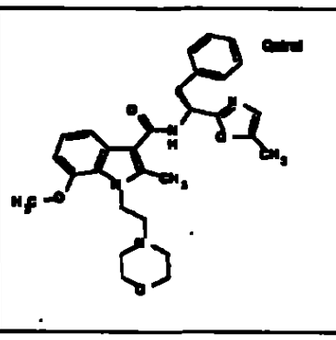
Los compuestos de los Ejemplos 17-66 mostrados en la Tabla 2 se prepararon con el siguiente procedimiento. A una solución de ácido carboxílico (0.05 milimoles, 15.9 mg) en 3 ml de DCE, se adicionó cloruro de tionilo (0.15 milimoles, 18 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 3 horas. Se adicionó amina (0.11 milimoles) en 2 mililitros de DCE, la mezcla se agitó durante 2 horas y se adicionó anhídrido acético (0.1 milimol). Después de 0.5 horas, la reacción se enfrió súbitamente con solución acuosa de NaOH 0.5N. La capa orgánica se sometió a una resina de intercambio catiónico, la resina se lavó con 20 mililitros de MeOH, luego con 8 mililitros de NH_3 2 M en MeOH, y la solución básica se evaporó para dar las siguientes amidas:

124

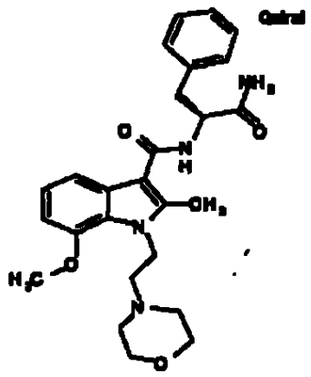
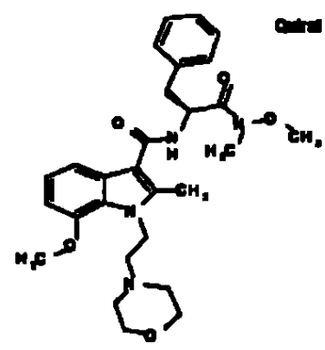
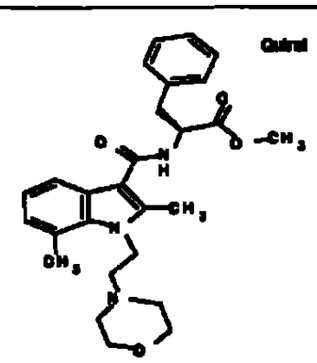
TABLA 2

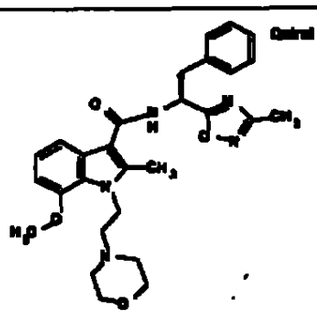
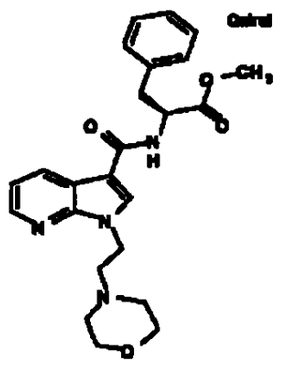
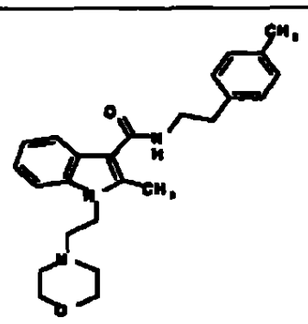
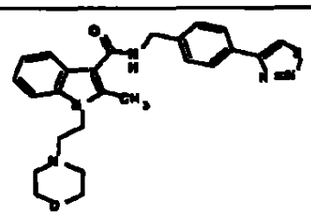
EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS MS (M+H)/ tiempo de ret. de HPLC (min).
17		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-metil-2-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	503.3/ 3.14 (A)
18		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-2-metil-7-(pentiloxi)-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	453.29/ 4.44(A)

125

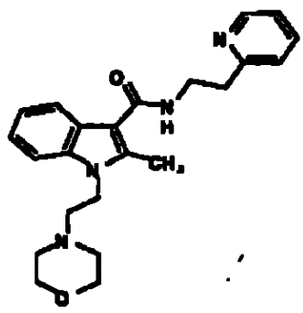
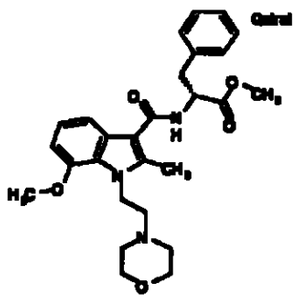
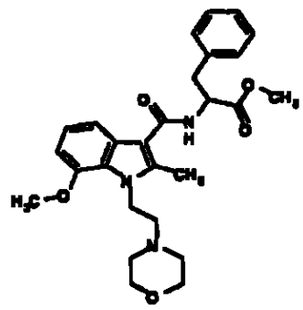
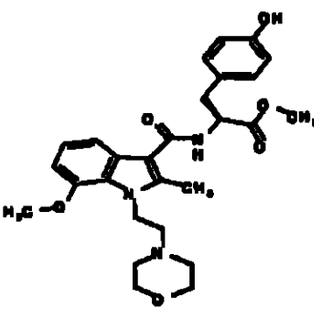
19		Éster metílico de N-[[5-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	480.36/ 2.94 (A)
20		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil-L-fenilalanina	480.33/ 3.09 (A)
21		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1-H-indol-3-carboxamida	489.2/ 2.94 (A)
22		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-metil-2-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	503.3/ 3.19 (A)

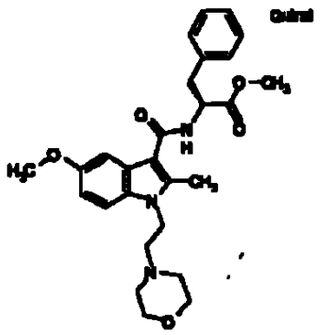
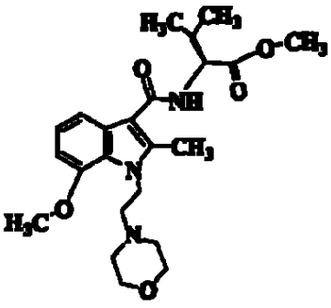
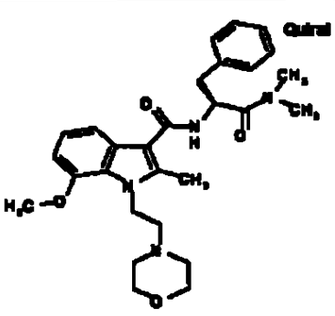
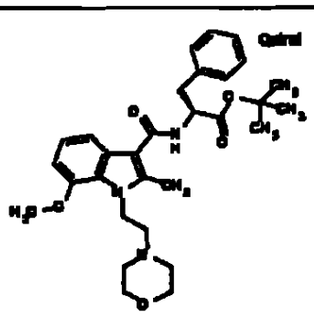
126

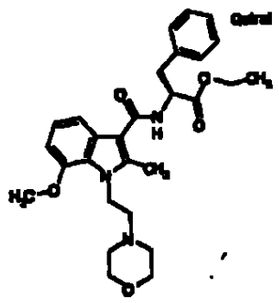
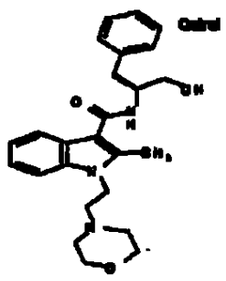
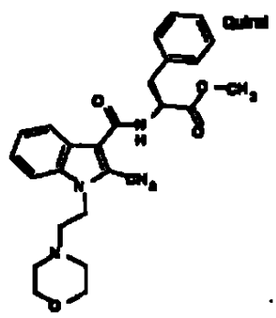
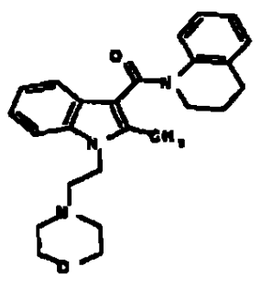
23		N-[[7-Hidroxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalaninamida	465.49/ 2.73 (A)
24		N-Metoxi-N²-[[7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-N-metil-L-fenilalaninamida	509.50/ 3.15 (A)
25		Éster metílico de N-[[2,7-Dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	462.6/ 3.14 (A)

26		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1-H-indol-3-carboxamida	503.6/ 2.50 (A)
27		Éster metílico de N-[[1-Metil-5-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	333.2/ 2.77 (A)
28		2-Metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	406.24/ 3.30(B)
29		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil]etil]-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-1H-indol-3-carboxamida	462.24/ 2.82(B)

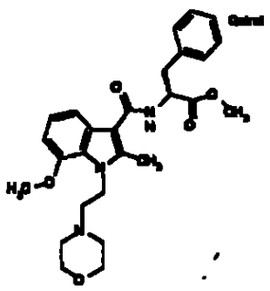
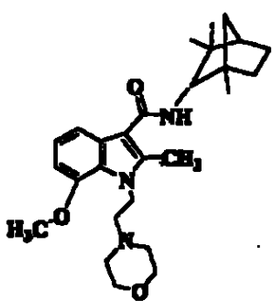
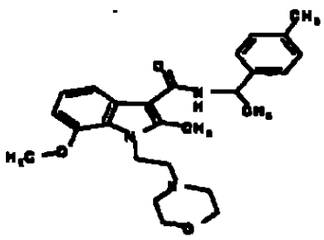
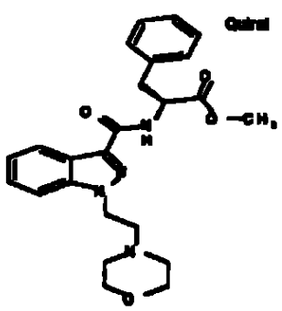
128

30		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	393.26/ 1.41(B)
31		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-D-fenilalanina	480.5/ 3.10 (A)
32		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-DL-fenilalanina	480.5/ 3.10 (A)
33		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil-1H-indol-3-il] carbonil]-L-tirosina	495.6/ 2.66 (A)

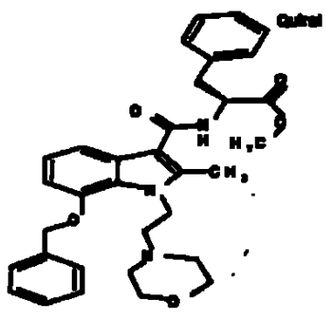
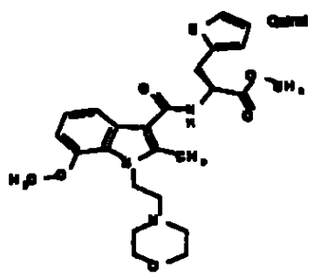
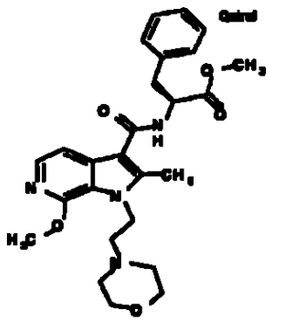
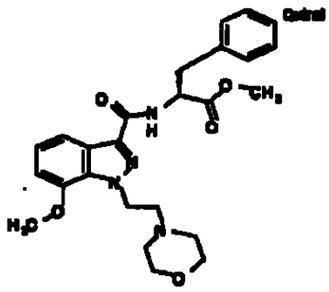
34		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-L-metionina	464.6/ 2.72 (A)
35		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3-metil-L-valina	446.7 3.12 (A)
36		N^2-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-N,N-dimetil-L-fenilalaninamida	493.4 2.97 (A)
37		Éster 1,1-dimetiletílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-L-fenilalanina	422.8 3.61 (A)

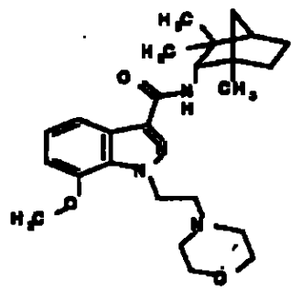
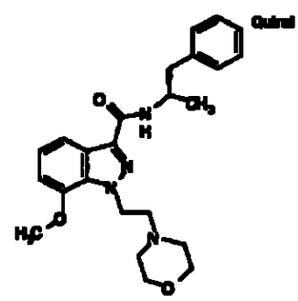
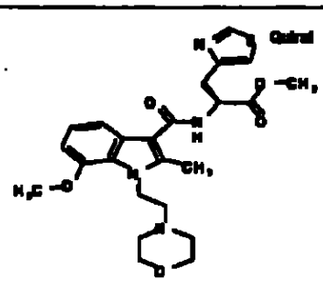
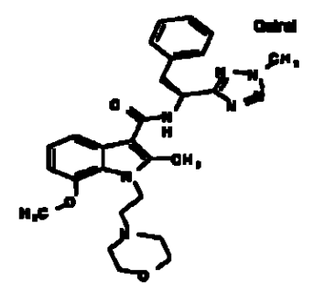
38		Éster etílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	494.4 3.28 (A)
39		(1S)-N-[1-(Hidroximetil)-2-feniletil]-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	422.31 2.60(A)
40		Éster metílico de N-[[2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	450.38 2.97 (A)
41		1,2,3,4-Tetrahidro-1-[[2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]quinolina	404.40 3.07 (A)

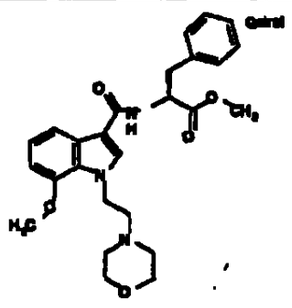
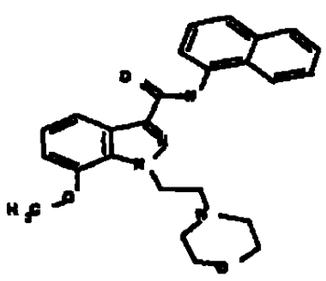
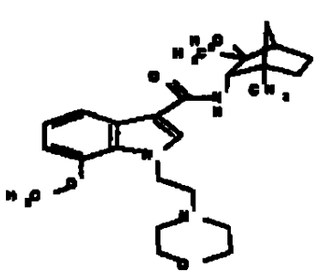
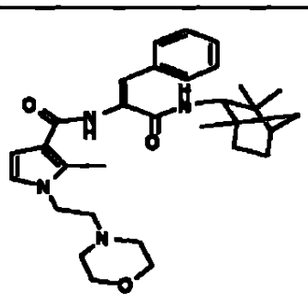
132
131

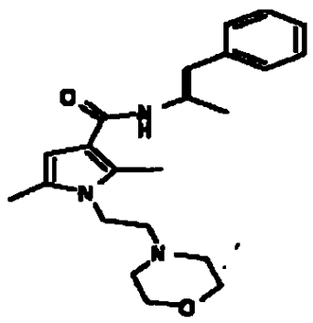
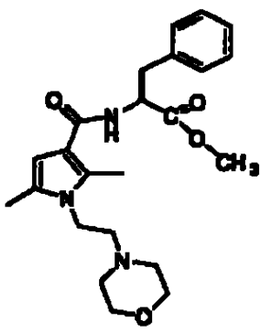
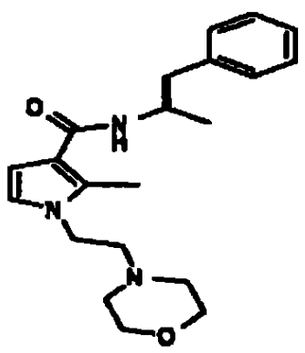
42		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-L-fenilalanina	480.39 3.05 (A)
43		7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan -2-il)-1H-indol-3-carboxamida	455.51 3.80 (A)
44		7-Metoxi-2-metil-3-[1-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	437.4 3.26 (A)
45		Éster metílico de N-[1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	436.5 (A)

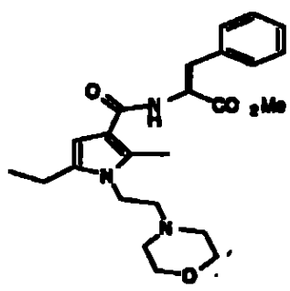
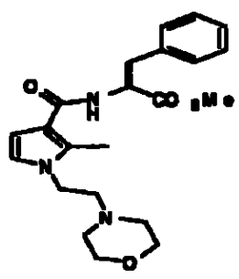
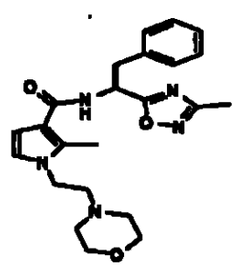
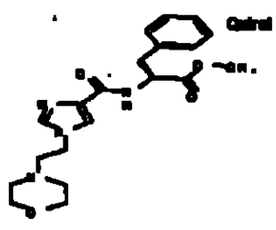
132

46		Éster metílico de N-[[7-benciloxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil-L-fenilalanina	555.7 3.60 (A)
47		Éster metílico del ácido (αS)-α-[[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]amino]-2-tiofenpropanoico	486.5 3.00 (A)
48		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-6-aza-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	480.6 2.58 (A)
49		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	466.5 (A)

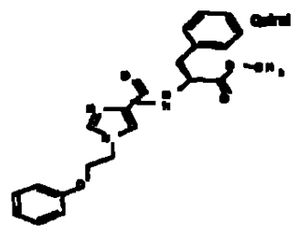
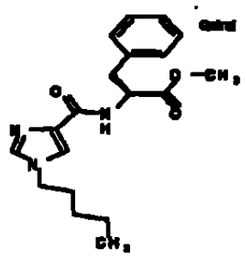
50		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan -2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	440.6 (A)
51		N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-R-anfetamida	422.5 (A)
52		Éster metílico del ácido (αS)-α-[[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]amino]-2-tiazolpropanoico	487.2 2.44 (A)
53		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(mezcla 1:1 de (3-metil y 2-metil)-tetrazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	503.6 (A)

54		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	465.6 (A)
55		N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-1-naftilamida	430.5 (A)
56		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indol-3-carboxamida	439.6 (A)
57		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	374.41 3.28 (A)

58		2,5-Dimetil-N-[(1R)-1-metil-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida	370.28 2.64 (A)
59		Éster metílico de N-[[2,5-Dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	414.26 2.49 (A)
60		2-Metil-N-[(1R)-1-metil-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida	356.31 2.46 (A)

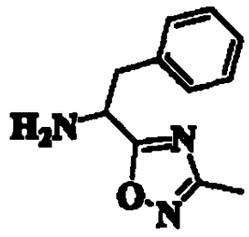
61		Éster metílico de N-[[5-Etil-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	428.29 2.88 (A)
62		Éster metílico de N-[[2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	400.28 2.48 (A)
63		2-Metil-N-[(1S)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida	504.35 3.10 (A)
64		Éster metílico de N-[[1-[2-(4-Morfolinil)etil]-1H-imidazol-4-il]carbonil]-L-fenilalanina	387.30 2.33 (A)

137

65		Éster metílico de N-[[1-(2-Fenoxietil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-L-fenilalanina	394.25 2.87 (B)
66		Éster metílico de N-[(1-Pentil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-L-fenilalanina	344.29 3.39 (A)

Ejemplo 67

(R)-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletilamina



A. Éster terbutílico del ácido (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletil]carbámico.

A una solución de N-Boc-L-fenilalanina (2.0 g, 7.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a 0 °C, se adicionó DCC (780 mg, 3.8 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a través de una cánula. La mezcla de reacción

se agitó durante 1 hora, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. Se adicionaron acetamidoxima (195 mg, 2.64 milimoles) y piridina (20 mililitros) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (50 mililitros) y se lavó con ácido cítrico al 10% (3 x 25 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró in vacuo. La purificación mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexanos) proporcionó el éster terbutílico del ácido (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletil]carbámico (790 mg, rendimiento de 99%): 304.22, M+H.

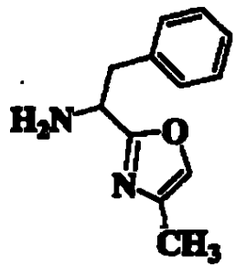
B. (R)-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletilamina

Al carbamato de la etapa A se adicionó HCl 4 N en dioxano seco (10 mililitros) y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en HCl al 10% (100 mililitros) y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 50 mililitros). La capa acuosa se hizo básica con NaOH 3N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron in vacuo para

dar el Ejemplo 67 del título anterior (506 mg, rendimiento de 94%). 204.18, M+H.

Ejemplo 68

4-metil-2-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol



A. CBZ-L-Fenil alanil-1-amino-2-propanol

Se mezclaron CBZ-L-Fenilalanina (1 milimol, 300 mg), reactivo BOP (1.5 milimoles, 660 mg), NMN (5 milimoles, 570 mg) y 1-amino-2-propanol (1.5 milimoles, 113 mg) en 20 mililitros de DMF. La mezcla se agitó y se calentó a 50 ^{0}C durante toda la noche, se enfrío súbitamente con EtOAc (30 mililitros), se lavó con $NaHCO_3$, (solución acuosa saturada), $NaHSO_4$ (solución acuosa saturada) y agua, y se secó sobre $MgSO_4$ para dar 330 mg del compuesto A del título anterior.

B. CBZ-L-Fenil alanil-1-amino-2-oxo-propano

Se adicionó $COCl_2$ 0.2 M en CH_2Cl_2, a 5 mililitros de cloruro de metileno y se enfrió hasta -78 °C, luego se adicionaron 0.5 mililitros de DMSO, gota a gota, y la mezcla se agitó durante 0.5 horas a -78 °C. 330 mg del producto crudo de la etapa A se disolvieron en 2 mililitros de DMSO y se adicionaron 4 mililitros de cloruro de metileno y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se adicionó en 20 mililitros de cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ y $NaHSO_4$ y agua, se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente se evaporó para dar 340 mg del compuesto B del título anterior B como un producto crudo.

C. 4-metil-2-[[1-fenil-2-(CBZ)-L-amino]etil]oxazol

El compuesto B se disolvió en $POCl_3$ (10 mililitros) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en solución de NaOH 1N enfriada, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó para dar 312 mg del producto crudo C.

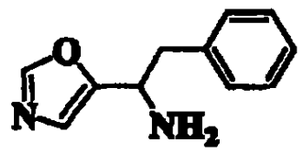
141

D. 4-metil-2-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol

Se disolvieron 312 mg del compuesto C en MeOH, seguido de la hidrogenación con Pd al 10%/C como catalizador, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante resina de intercambio catiónico para dar 100 mg del compuesto D (Ejemplo 68) como un aceite amarillo.

Ejemplo 69

4-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol

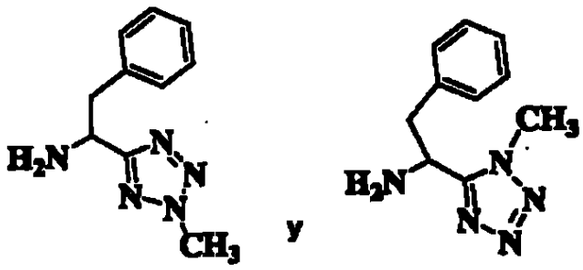


Se enfrió una solución de isocianuro de trimetilsililmetilo (500 mg, 4.4 milimoles) hasta -78 °C en nitrógeno, se adicionó n-BuLi(1.6 M, 2.9 mililitros, 4.6 milimoles) durante 10 minutos, la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78 °C, y se introdujo, en 10 minutos, una solución de Boc-L-fenilalanina (490 mg, 1.80 milimoles) en THF (2 mililitros). Se continúa la agitación a -78 °C durante 10 minutos y la reacción se calentó hasta 0 °C

durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó AcOH (0.26 mililitros, 4.6 milimoles) se concentró para dar 4-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol (crudo, 300 mg). Este compuesto se disolvió en cloruro de metileno (5 mililitros), se adicionó HCl 4N en 4 mililitros de dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La evaporación del solvente, la adición de cloruro de metileno y la evaporación, proporcionaron el compuesto del título anterior (100 mg, forma de clorhidrato).

Ejemplo 70

1-[2-fenil-1-L-amino]etil-2 metiltetrazol y
1-[2-fenil-1-L-amino]etil-3-metiltetrazol (1:1)



A. Boc-L-Fenilalanilamida

Se adicionaron i-butilcloroformiato (0.66 mililitros; 5 milimoles) a una solución de Boc-fenilalanina

(1.38 g, 5 milimoles) y NMM (0.55 mililitros, 5 milimoles) en 25 mililitros de cloruro de metileno a -20 °C. Después de la agitación durante 20 minutos a -20 °C, se adicionaron 25 mililitros de amoniaco 2M/MeOH. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con solución saturada de $KHSO_4$ (100 mililitros), agua (100 mililitros), solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mililitros) y salmuera (100 mililitros). El secado ($MgSO_4$) y la concentración proporcionaron 1.33 gramos (99%) del producto A como un sólido blanco.

B. [[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]nitrilo

Una mezcla del compuesto A (1.30 gramos, 4.9 milimoles) e hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio, sal interna (1.7 gramos; 7.4 milimoles) en 50 mililitros de THF, se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Después de remover el THF in vacuo, se filtró el residuo a través de un tapón de gel de sílice, de 5 x 5 centímetros, lavando con EtOAc:Hex, (1:1). El filtrado se concentró para proporcionar 1.19 gramos (99%) de B como un sólido blanco.

149

C. 1-[[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]tetrazol

A una solución fría (-78 °C) de cloruro de dietilaluminio 1.8M en tolueno (8.6 mililitros, 15 milimoles) se adicionó, durante 15 minutos, una solución del compuesto B (1.19 gramos; 4.8 milimoles) y azidotrimetilsilano (2.4 mililitros, 17 milimoles) en 20 mililitros de cloruro de metileno. Después de calentar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó 18 horas. Se adicionó AcOH/MeOH (30 mililitros) en pequeñas porciones con precaución extrema para enfriar súbitamente la mezcla de reacción. Después de finalizar la adición, la mezcla resultante se dividió entre EtOAc (150 mililitros) y agua (150 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua (150 mililitros) y salmuera (150 mililitros). El secado ($MgSO_4$) y la concentración, proporcionaron 884 mg (64%) del compuesto C como un polvo blanco.

D. 3 y 2-metil-1-[[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]-tetrazol

Una mezcla del compuesto C (400 mg, 1.4 milimoles), K_2CO_3 (250 mg; 1.8 milimoles) y yodometano (256

446
145

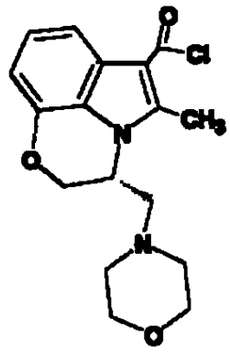
mg, 1.8 milimoles) en 2 mililitros de DMF, se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Después de dividir la mezcla de reacción entre EtOAc (100 mililitros) y agua (100 mililitros), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mililitros) y salmuera (100 mililitros). El secado ($MgSO_4$) y la concentración, proporcionaron 405 mg (96%) de D, una mezcla 1:1 de los compuestos del título anterior, como un sólido de color amarillo claro.

E. 1-[2-fenil-1-L-amino]etil-2 y 3-metil-tetrazol

Una mezcla de D (400 mg, 1.3 milimoles) y HCl 4N/dioxano (3 mililitros; 12 milimoles) en 10 mililitros de EtOAc, se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La concentración y trituración con éter etílico produjeron 300 miligramos (96%) de una mezcla 1:1 de los compuestos del Ejemplo 70 como la sal clorhidrato.

Ejemplo 71

Cloruro del ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico



A. 2-metil-7-hidroxiindol

A 2-metil-7-metoxiindol (5 g, 34 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) enfriado en un baño de hielo, se adicionó lentamente BBr_3 puro (9.5 mililitros, 100 milimoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 12 horas adicionales. Después de enfriar hasta -10 °C la reacción se enfrió súbitamente mediante la adición de MeOH (32 mililitros) y el solvente se eliminó in vacuo. El residuo se trituró con Et_2O y se filtró para dar 6.86 g (95%) del compuesto A como un sólido de color café claro, como la sal bromhidrato. El tiempo de retención de HPLC fue de 2.7 minutos (A).

(147)

B. 2-metil-7-((R)-2-3-oxo)propiloxi indol

Al compuesto A (2.8 g, 20 milimoles) en THF (40 mililitros) enfriado a 0 °C, se adicionó (R)-(+)-glicidol recientemente destilado (2.7 mililitros, 41 milimoles) y $PFen_3$ (12 mg, 45 milimoles), seguido de la adición lenta de DEAD (7.4 mililitros, 47.0 milimoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales, luego se eliminó el solvente in vacuo y la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna para dar 1.74 gramos (42.4%) del compuesto B como un aceite espeso. Tiempo de retención de HPLC: 3.3 minutos. El compuesto B se obtuvo también mediante la reacción del Compuesto A en EtOH con (R)-(-)-epiclorohidrina usando K_2CO_3 como una base a 40°C para dar 73% del producto B después de la purificación.

C. 2-metil-7-(3-morfolino-2-(S)-hidroxi)propiloxiindol

Al compuesto B (1.7 gramos, 8.6 milimoles) en THF (5 mililitros) se adicionó morfolina (8 mililitros) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1.5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se adicionó agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con solución saturada

de NaCl y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó in vacuo hasta un volumen pequeño y el producto se cristalizó con la adición de Et_2O. La filtración dio 1.65 gramos (67%) del compuesto C como un sólido pálido. Tiempo de retención de HPLC: 2.31 minutos (A).

D.2-metil-7-[3-morfolino-2(S)-(metilsulfonil)propiloxiindol

Al compuesto C (1.6 gramos, 5.48 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros) enfriado a 0 ^0C, se adicionó TEA (1.5 mililitros, 11 milimoles) seguido de la lenta adición de cloruro de metansulfonilo (0.6 mililitros, 6.6 milimoles). La reacción se agitó a 0 ^0C durante 0.5 horas, luego se adicionó a agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y luego se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó in vacuo y luego se adicionó THF anhidro y se eliminó in vacuo 2 veces. El material crudo se usó inmediatamente en la próxima etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC: 2.6 minutos (A).

149

E. (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

A NaOH (400 mg, 17 milimoles) en THF anhidro (50 mililitros) enfriado en un baño de hielo, se adicionó el Compuesto D crudo en THF (50 mililitros) seguido de la adición de DMF (20 mililitros). La reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se enfrió súbitamente con HOAc y el solvente se eliminó in vacuo. Se adicionó agua al residuo, se neutralizó con NaOH y luego se filtró para dar 1.3 gramos (86.5%, 94.96% por HPLC quiral) del compuesto E como un sólido cristalino. Tiempo de retención de HPLC: 2.207 minutos (A).

F. (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-triclorometilcetona.

Al Compuesto E (1.18 gramos, 4.33 milimoles) en DCE (24 mililitros) se adicionó cloruro de tricloroacetilo (1.45 mililitros, 13.0 milimoles) luego se calentó la mezcla a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar la reacción se enfrió en un baño de hielo, se

adicionó Et_2O y el precipitado se recolectó por filtración para dar 1.83 gramos (93%) del compuesto F como un sólido pálido, como la sal clorhidrato. Tiempo de retención de HPLC: 3.1 minutos.

G. Ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(-4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxílico

Al Compuesto F (1.8 gramos, 4.0 milimoles) en THF (40 mililitros) se adicionó NaOH (2.77 mililitros, 50% acuoso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el solvente in vacuo se adicionó agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa acuosa se llevó a un pH de 6 con HCl y el sólido se recolectó por filtración para dar 0.97 gramos (76.5%) del compuesto G como un sólido pálido. Tiempo de retención de HPLC: 1.96 minutos (A).

H. Cloruro del Ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxílico

Al compuesto G (0.35 gramos, 1.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros enfriados en un baño de hielo) se

adicionaron lentamente cloruro de oxalilo (0.39 mililitros, 4.42 milimoles) seguido de 1 gota de DMF. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 0.5 horas adicionales. Se adicionó éter dietílico para precipitar el producto como la sal clorhidrato y se recolectó por filtración para dar 410 mg (99.8%) del Ejemplo 71 como un sólido café claro.

Ejemplos 72-82

Esquema General para la Preparación de amidas tricíclicas

Los compuestos de los Ejemplos 72-82, en donde $-NR_1R_2$ tienen los valores listados en la Tabla 3, se prepararon como sigue. Al ejemplo 71 (40 mg, 0.11 milimoles) en THF (0.7 mililitros) se adicionó TEA (60 µl, 0.43 milimoles) seguido de la amina apropiada (25.6 mg, 0.118 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. El EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y luego se eliminó el solvente in vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se adicionó HCl 4N en dioxano, seguido de Et_2O. El producto se aisló por filtración como la sal clorhidrato.

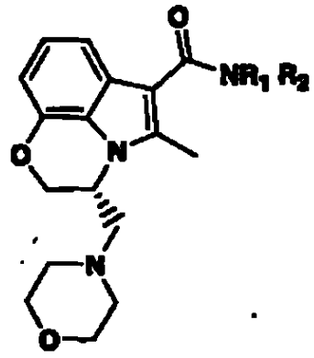
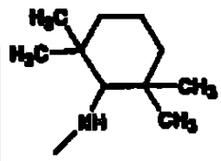
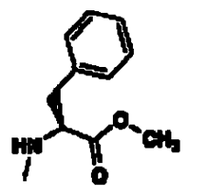
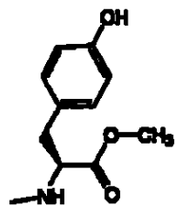
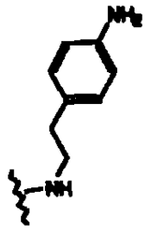
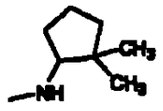
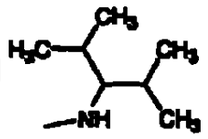
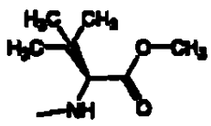
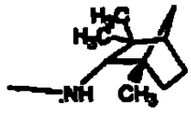


TABLA 3

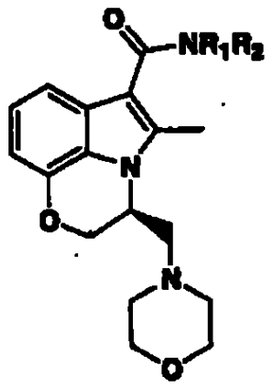
EJEMPLO NO.	$-NR_1R2$	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS MS ($M+H^+$)
72		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(2,2,6,6-tetrametilciclohexil)-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	454.39
73		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-L-fenilalanina	478.33
74		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]-carbonil]-L-tirosina	494.31

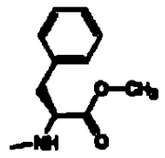
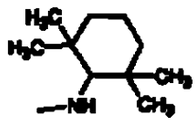
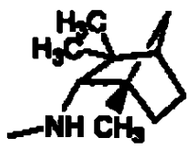
75		(3R)-N-[2-(4-Aminofenil)etil]-2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	435.29
76		(3R)-N-(2,2 Dimetilciclopentil)-2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	412.31
77		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-N-[2-metil-1-(1-metiletil)pro-pil]-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	414.32
78		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil) pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-3-metil-L-valina	444.32
79		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil-N-[1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	452.37

Ejemplos 80-82

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento para los Ejemplos 72-79, excepto que se utilizó el (S)-(-)-glicidol.

154

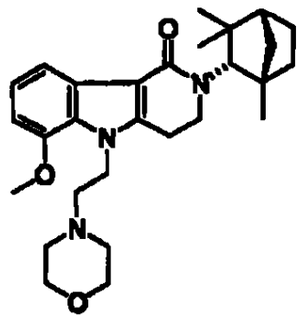


EJEMPLO NO.	$-NR_1R2$	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS MS ($M+H^+$)
80		Éster metílico de N-[[(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-L-fenilalanina	478.34
81		(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(2,2,6,6-tetrametilciclohexil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	454.39
82		(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-2-il)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	452.37

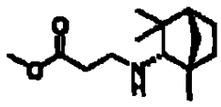
146
155

Ejemplo 83

2,3,4,5-Tetrahidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona



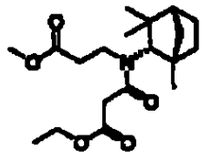
A. Éster metílico del ácido 3-[[(1S,2S)-1,3,3-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino]propanoico



Una solución de clorhidrato de (S)-fenquilamina (1.0 gramos, 5.32 milimoles) en MeOH seco, se enfrió hasta 0 °C en un tubo resellable. Se adicionó TEA (0.75 mililitros, 5.32 milimoles) seguido de acrilato de metilo (0.527 mililitros, 5.9 milimoles). El tubo se selló

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción cruda se concentró in vacuo y se usó sin purificación adicional en la próxima etapa. 240.2 (M+H), tiempo de retención: 1.35 minutos (B).

B. Éster etílico del ácido 3-Oxo-3-[(3-metoxi-3-oxopropil)[(1S,2S)]-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il]amino]propanoico

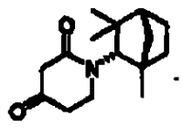


A una solución del éster metílico de la etapa A en CH_2Cl_2 (25 mililitros) a 0 °C, se adicionó TEA (1.11 mililitros, 8 milimoles), seguido, lentamente, de 2-cloropropionato de etilo (0.84 mililitros, 5.85 milimoles). El recipiente de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente. Después de 4 horas, se adicionó 15% de K_2CO_3 (6 mililitros) y la reacción se agitó rápidamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1N (15 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró in vacuo hasta un aceite. El residuo se purificó mediante

157

cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexano y luego 50% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto B anterior como un aceite claro (1.15 gramos, rendimiento global de 62%). 353.2 (M+H), tiempo de retención: 3.96 minutos (A).

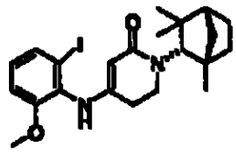
C. 1-[(1S,2S)-1,3,3-Trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-il]-2,4-piperidindiona



Se calentó a reflujo una suspensión de NaH (130 miligramos, 60% en aceite) en ciclohexaneano (7 mililitros). Una solución del éster etílico de la etapa B (500 miligramos, 1.41 milimoles) en tolueno (1 mililitro) se adicionó gota a gota, a través de una jeringa en 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a reflujo 5 horas adicionales y luego se dejó enfriar y agitar durante toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con hexano (2 mililitros). El sólido se adicionó después a AcOH al 10% (11.3 mililitros) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó hasta pH 7 con solución diluida de $NaHCO_3$. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x35 mililitros), se

combinó, se secó (Na_2SO_4), y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexano y luego 40% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto anterior C (177 miligramos, 50% de rendimiento). 250.2 (M+H), tiempo de retención: 3.49 minutos (A).

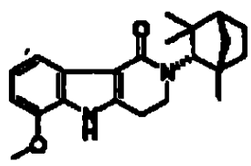
D. 5,6-Dihidro-4-[(2-yodo-6-metoxifenil)amino]-1-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-2(1H)-piridinona



A una solución de 2-yodo-6-metoxianilina y la cetona de la etapa C en benceno (3 mililitros) se adicionó $TsOH.H_2O$, y la mezcla se calentó a reflujo con eliminación de agua durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en EtOAc (40 mililitros), y se lavó con agua (15 mililitros). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexano y luego 50% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto D anterior (104 miligramos, 61% de rendimiento).

160 159

E. 2,3,4,5-Tetrahidro-6-metoxi-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona



A la piridinona sustituida con yodo, de la etapa D (75 miligramos, 0.156 milimoles) en un tubo resellable, se adicionaron 0.30 mililitros de una solución de $Pd(OAc)_2$ (20.1 miligramos, 0.089 milimoles) y tri-orto tolilfosfina (59 miligramos, 0.19 milimoles) en DMF (0.89 mililitros). La mezcla se desgasificó a través de tres ciclos congelación y descongelación con bomba de congelación, se adicionó TEA (0.044 mililitros, 0.312 milimoles), y el tubo se selló bajo N_2. El tubo de reacción se calentó hasta 120 ^{0}C durante 6 horas. El tubo de reacción se enfrió, se adicionó EtOAc (2 mililitros), y la mezcla se agitó al aire abierto durante 1 hora. La reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna (105% de EtOAc/hexano y luego 33% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto E anterior (54 miligramos, 99% de rendimiento). 353.3 (M+H), tiempo de retención: 3.65 minutos (A).

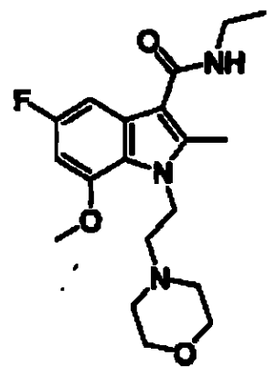
160

F. 2,3,4,5-Tetrahidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

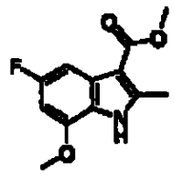
A una solución del indol de la etapa E (15 miligramos, 0.042 milimoles) en DMF (0.25 mililitros) se adicionó clorhidrato de 2-cloroetilmorfolina (9.5 miligramos, 0.051 milimoles) y NaH (5.2 miligramos, 60% en aceite) y la reacción se calentó hasta 60 ^{0}C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se adicionó agua (2 mililitros) gota a gota. Los sólidos se recolectaron para producir el compuesto del título anterior (Ejemplo 83) (pureza mayor al 98%, HPLC) (16.5 miligramos, 83% de rendimiento). 466.5 (M+H), tiempo de retención: 3.46 minutos (A). (Ver también el ejemplo 2, etapa A).

Ejemplo 84

N-Etil-5-fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida

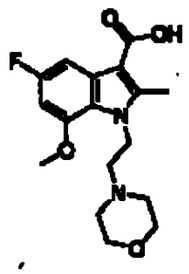


A. Éster metílico del ácido 5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico



El compuesto A anterior se preparó a partir de 2-bromo-4-fluoro-6-metoxianilina y acetoacetao de metilo, de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para el Ejemplo 83, etapas D y E. 238.0 (M+H), tiempo de retención: 3.64 minutos (A).

B. Ácido 5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxílico



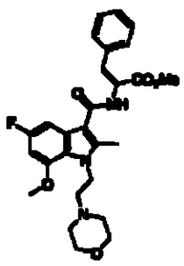
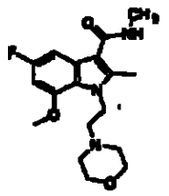
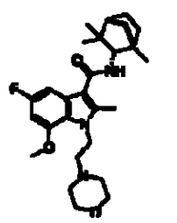
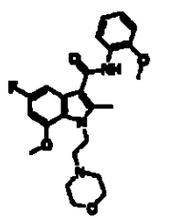
El compuesto B anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 2, etapas A y B, 337.2 (M+H), tiempo de retención: 1.74 (A). El compuesto del Ejemplo 84 se preparó luego a partir del compuesto B de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para los Ejemplos 3-12. 364.3 (M+H), tiempo de retención: 1.39 minutos (A).

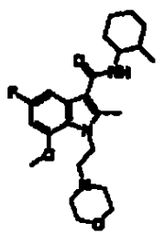
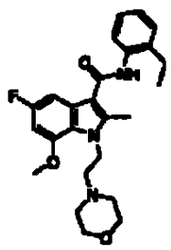
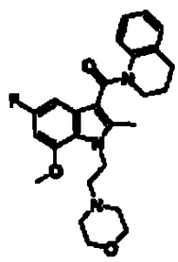
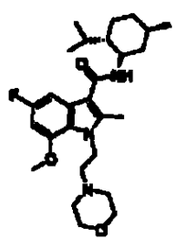
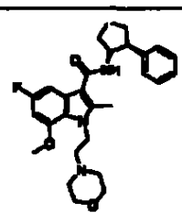
Ejemplos 85-108

Los compuestos de los Ejemplos 85-108 mostrados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o un procedimiento similar, al descrito para el Ejemplo 84.

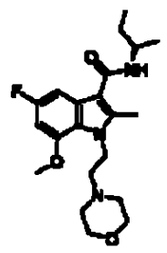
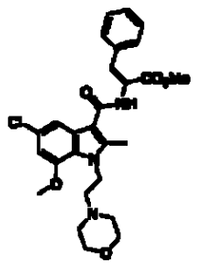
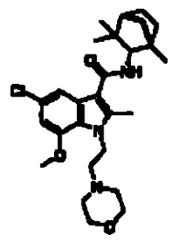
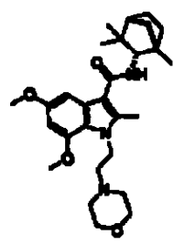
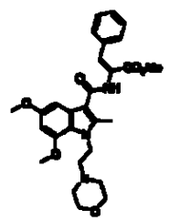
163

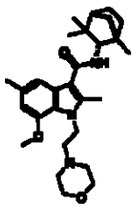
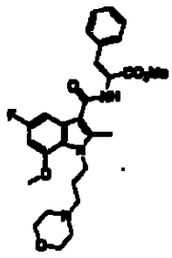
TABLA 5

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS (M+H) / tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
85		Éster metílico de N-[[5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	498.2/ 3.25(A)
86		5-Fluoro-7-metoxi-N,2-dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	350.3/ 0.89(B)
87		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	472.4/ 3.22 (A)
88		5-Fluoro-7-metoxi-N-(2-metoxifenil)-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	442.3/ 2.63 (A)

89		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-N-(2-metilciclohexananeil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	432.3/ 1.63 (B)
90		N-(2-Etilfenil)-5-fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	440.3/ 1.52 (B)
99		1-[[5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina	452.5/ 2.08 (A)
100		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-N-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexananeil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	474.4/ 1.88 (B)
101		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-2-fenilciclopentil]-1H-indol-3-carboxamida	480.3/ 2.28 (A)

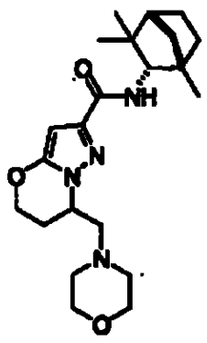
FF6 165

102		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-N-[(1R)-1-metilpropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	392.3 1.24 (B)
103		Éster metílico de N-[[5-Cloro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-7-fenilalanina	514.3 3.35 (A)
104		5-Cloro-7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	488.4/ 4.00 (A)
105		5,7-Dimetoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	484.4/ 2.46 (A)
106		Éster metílico de N-[[5,7-Dimetoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	510.3/ 3.79 (A)

107		7-Metoxi-2,5-dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetibiclico[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	468.4/ 3.52 (A)
108		5-Fluoro-7-metoxi-2-metil-1-[3-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	486.4/ 3.34 (A)

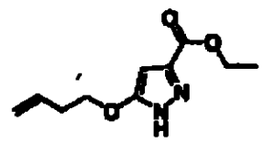
Ejemplo 109

6,7-Dihidro-7-(4-morfolinilmetil)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida



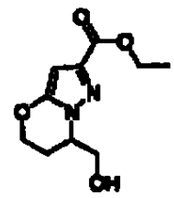
167

A. Éster etílico del ácido 5-(3-Buteniloxi)-1H-pirazol-3-carboxílico



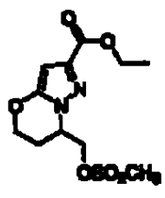
A una solución de 2-pirazolin-5-ona 3 carboxilato de etilo (537 miligramos, 3.43 milimoles) y 4 bromo-1-buteno (0.35 mililitros, 3.44 milimoles) en MeCN (15 mililitros) se adicionó Cs_2CO_3 (1.12 gramos, 3.44 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 ^{0}C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc (75 mililitros), y se lavó con agua (2x35 mililitros) y salmuera (35 mililitros). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró in vacuo hasta un aceite. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (10% de EtOAc/hexano y luego 25% de EtOAc/hexano) para producir el producto A alquilado (345 miligramos, 48% de rendimiento). 211.1 (M+H), tiempo de retención: 3.49 minutos (A).

B. Éster etílico del ácido 6,7-Dihidro-7-(hidroximetil)-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxílico



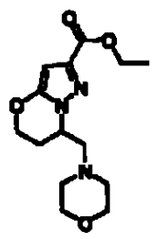
A una solución del compuesto de la etapa A (100 miligramos, 0.479 milimoles) en CH_2Cl_2 (1 mililitros) a 0 °C se adicionó m-CPBA (165 miligramos, 0.958 milimoles), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, lentamente. La reacción se agitó durante 24 horas y se diluyó con CH_2Cl_2 (50 mililitros) y se lavó con solución diluida de $NaHCO_3$ (1x20 mililitros). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2x25 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron in vacuo hasta un aceite. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (33% de EtOAc/hexano y luego 75% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto B anterior (56 miligramos, 52% de rendimiento). 227.1 (M+H), tiempo de retención: 2.48 minutos (A).

C. Éster etílico del ácido 6,7-Dihidro-7-[[(metilsulfonil)oxi]metil]-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxílico



A una solución del compuesto de la etapa B (69 miligramos, 0.31 milimoles) en CH_2Cl_2 (2 mililitros) se adicionó cloruro de metansulfonilo (0.036 mililitros, 0.46 milimoles) y TEA (0.11 mililitros, 0.76 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 (25 mililitros), se lavó con agua (20 mililitros) y se secó (Na_2SO_4). El extracto orgánico se filtró y se concentró in vacuo para producir el éster etílico, crudo, anterior (92 miligramos, 99% de rendimiento). 305 (M+H), tiempo de retención: 1.10 minutos (B).

D. Éster etílico del ácido 6,7-Dihidro-7-(4-morfolinilmetil)-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxílico

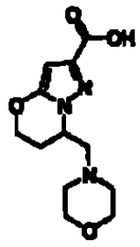


A1 compuesto de la etapa C (95 miligramos, 0.31 milimoles) en THF seco (0.5 mililitros) se adicionó morfolina (0.133 mililitros, 1.52 milimoles) y la reacción

170

se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y purificó directamente mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexano y luego 2% de $MeOH/CH_2Cl_2$) para proporcionar el compuesto D anterior (83 miligramos, 93% de rendimiento). 296.3 (M+H).

E. Ácido 6,7-Dihidro-7-(4-morfolinilmetil)-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxílico



A una solución del éster de la etapa D (83 miligramos, 0.28 milimoles) en MeOH (0.6 mililitros) se adicionó NaOH 3N (0.2 mililitros), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El ácido crudo se purificó a través de cromatografía en columna (5% de $MeOH/CH_2Cl_2$ y luego 20% de $MeOH/CHCl_3$ saturado con NH_3). Las fracciones del producto se recolectaron y concentraron con agua tres veces para dar el ácido libre E del título anterior (94 miligramos, 99% de

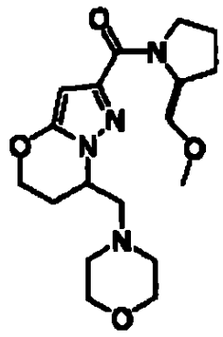
rendimiento), tiempo de retención: 0.93 minutos (A).

F. 6,7-Dihidro-7-(4-morfolinilmetil)-N-[1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptano-2-il]-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-2-carboxamida

El ácido de la etapa E se convirtió en la carboxamida del título anterior, usando el procedimiento general descrito anteriormente para los Ejemplos 17-66. 403.3 (M+H), tiempo de retención: 1.73 minutos (B).

Ejemplo 110

(2S)-1-[[6,7-Dihidro-7-(4-morfolinilmetil)-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il]carbonil]-2-(metoximetil)pirrolidina

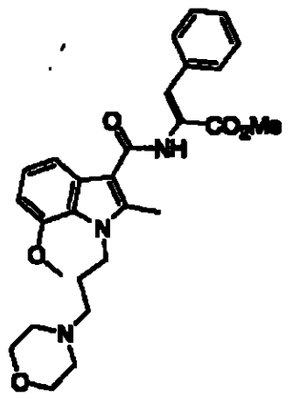


El compuesto del título anterior se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 109. 365.2 (M+H), tiempo de retención: 1.48 minutos (B).

172

Ejemplo 111

Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[3-(4-morfolinil)propil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina



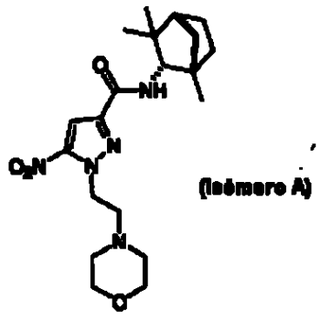
El compuesto del título anterior se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 13, usando N-(3-cloropropil)morfolina (Etapa F), seguido de la hidrólisis estándar (Etapa H) y el acoplamiento de amida (ver el procedimiento descrito para los Ejemplos 17-66) . 494.3 (M+H), tiempo de retención: 3.2 minutos (A).

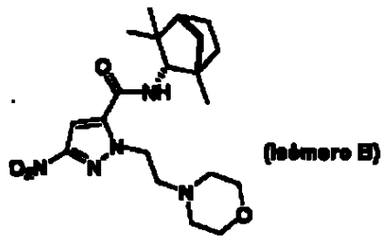
Ejemplo 112

1-[2-(4-Morfolinil)etil]-5-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (Isómero A), y

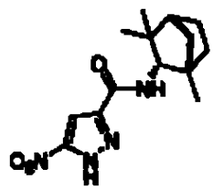
1-[2-(4-Morfolinil)etil]-3-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-

1H-pirazol-5-carboxamida (Isómero B)





A. 5-Nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida



Al ácido 5-nitropirazol-3-carboxílico (159 miligramos, 1.01 milimoles) se adicionó clorhidrato de fenquilamina (226 miligramos, 1.2 milimoles), EDC (249 miligramos, 1.3 milimoles) y HOBT (176 miligramos, 1.3 milimoles), en DMF (3 mililitros) y CH_2Cl_2 (3 mililitros) seguido de DIPEA (0.53 mililitros, 3.0 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 55 ^{0}C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después y se adicionó agua (25 mililitros), gota a gota, a través de un embudo de adición,

y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se separaron por filtración y se purificaron mediante cromatografía en columna (20% de EtOAc/hexano) para producir el compuesto A como un sólido blanco (218 miligramos, 74% de rendimiento). 293.2 (M+H), tiempo de retención: 3.2 minutos (A).

B. 1-[2-(4-Morfolinil)etil]-5-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (Isómero A), y 1-[2-(4-Morfolinil)etil]-3-nitro-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

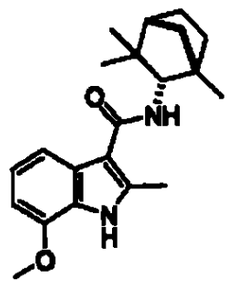
A una solución de la pirazol-3-carboxamida de la etapa A (111 miligramos, 0.38 milimoles) en MeCN (5 mililitros) se adicionó clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (92 miligramos, 0.49 milimoles) y K_2CO_3 (157 miligramos, 1.13 milimoles), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se adicionó agua (10 mililitros). Después de la extracción con EtOAc (3x25 mililitros), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron in vacuo. La purificación mediante cromatografía radial (2% de MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó los dos isómeros anteriores del

176
175

título. El Isómero A, 406.3 (M+H), tiempo de retención: 3.19 minutos (A); Isómero B, 406.3 (M+H), tiempo de retención: 3.25 minutos (A).

Ejemplo 113

7-Metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida

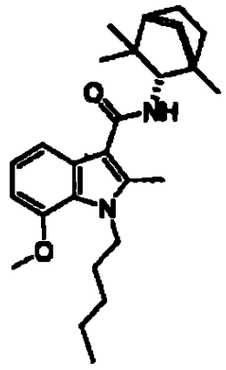


Se disolvió 2-metil-7-metoxi indol-3-carboxilato de metilo (0.5 gramos) en THF (2 mililitros) y MeOH (10 mililitros). Se adicionó NaOH 4N (10 mililitros) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl 1N hasta pH 6.5. El solvente se eliminó bajo vacío para dar un sólido amarillo. Se adicionó CH_2Cl_2 (100 mililitros) y la mezcla se agitó durante una hora, se filtró, y se lavó con CH_2Cl_2 adicional, para dar 0.32 gramos de ácido de color amarillo, después de que se eliminó el solvente. Al ácido crudo se

adicionaron EDCI (338 miligramos, 1.77 milimoles), HOBT (239 miligramos, 1.77 milimoles), clorhidrato de S-fenquilamina (336 miligramos, 1.77 milimoles) y DMF (10 mililitros). Se adicionó DIPEA (675 miligramos, 5.3 milimoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se adicionó EtOAc (100 mililitros) y la mezcla se lavó con Na_2CO_3 (50 mililitros, solución saturada) luego salmuera (50 mililitros), y se secó sobre Na_2SO_4. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexano) para dar el compuesto anterior del título como un sólido amarillo (0.54 gramos). 341.3 (M+H), tiempo de retención: 4.52 minutos (A).

Ejemplo 114

7-Metoxi-2-metil-1-pentil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida

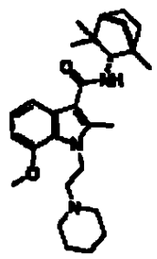
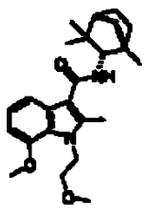
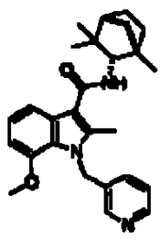


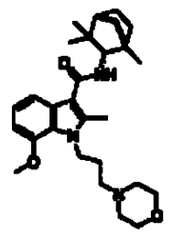
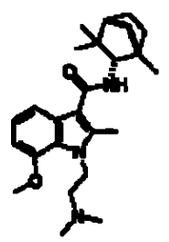
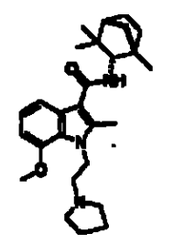
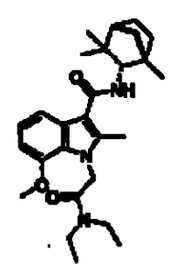
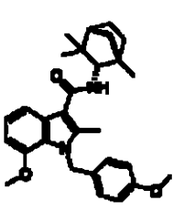
Al compuesto del Ejemplo 113 (14 miligramos, 0.04 milimoles) en DMF (1 mililitro) se adicionó NaH (12 miligramos, 0.3 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se adicionó bromuro de n-Pentilo (11 miligramos, 0.073 milimoles) y la mezcla se calentó a 60 ^{0}C durante toda la noche. El compuesto del título anterior se purificó directamente mediante HPLC preparativa (7.9 miligramos). 411.4 (M+H), tiempo de retención: 2.32 minutos.

Ejemplos 115-130

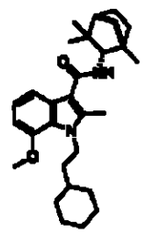
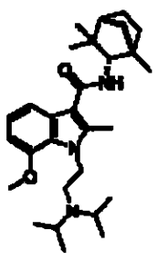
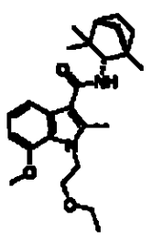
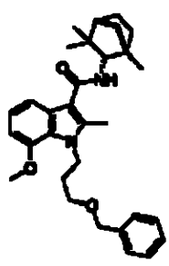
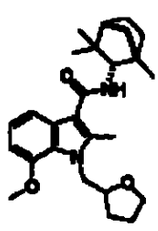
Los compuestos de los Ejemplos 115-130 como se muestran en la Tabla 6, se prepararon siguiendo el mismo procedimiento o un procedimiento similar, que para los Ejemplos 113-114.

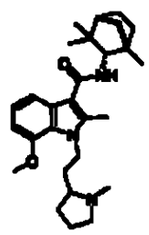
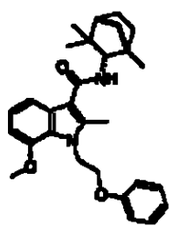
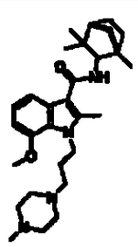
TABLA 6

EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS (M+H) / tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
115		7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-piperidil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	452.5/ 3.83 (A)
116		7-Metoxi-1-(2-metoxietil)-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	399.2/ 4.72 (A)
117		7-Metoxi-2-metil-1-(3-piridinil-metil)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	432.3/ 4.08 (A)

118		7-Metoxi-2-metil-1-[3-(4-morfolinil)propil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	468.3 3.87 (A)
119		1-[2-(Dimetilamino)etil]-7-metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	412.4 3.79 (A)
120		7-Metoxi-2-metil-1-[2-(1-pirrolidinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	438.4/ 3.82 (A)
121		N,N-Dietil-7-metoxi-2-metil-3-[[[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]amino]carbonil]-1H-indol-1-acetamida	454.4/ 4.51 (A)
122		7-Metoxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	461.3/ 4.35 (A)

179
180

123		1-(2-Ciclohexiletil)-7-metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	451.4/ 2.5 (B)
124		1-[2-[Bis(1-metiletil)amino]etil]-7-metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	468.5/ 3.86 (A)
125		1-(2-Etoxietil)-7-metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	413.3/ 4.82 (A)
126		7-Metoxi-2-metil-1-[3-(fenil-metoxi)propil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	489.4/ 5.22 (A)
127		7-Metoxi-2-metil-1-[(tetrahidro-2-furanil)metil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	425.3/ 4.74 (A)

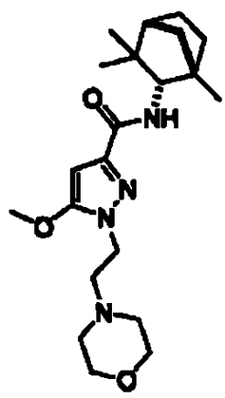
128		7-Metoxi-2-metil-1-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	452.4/ 3.92 (A)
129		7-Metoxi-2-metil-1-(2-fenoxietil)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	461.4/ 5.04 (A)
130		7-Metoxi-2-metil-1-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indol-3-carboxamida	481.4/ 3.87 (A)

--

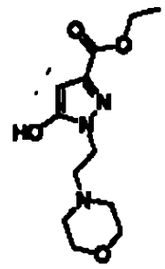
Ejemplo 131

5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

5

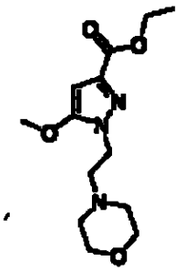


A. Éster etílico del ácido 5-Hidroxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-3-carboxílico



Se adicionó H_2SO_4 (concentrado, 0.98 gramos, 10 milimoles), gota a gota, a una suspensión de la sal sódica del dietiloxalacetato (10 milimoles) en 100 mililitros de éter etílico anhidro. El Na_2SO_4 se separó por filtración después de la adición. El ácido en exceso se retiró mediante 30 mililitros de $KHCO_3$ (solución saturada) para dar el oxacetato de dietilo. Se adicionó 2-(N-morfolinil)etilhidrazina (1.45 gramos, 10 milimoles) en 2 mililitros de EtOH, y la mezcla se sometió a reflujo durante 45 minutos. El solvente se retiró bajo vacío para producir 2.1 gramos del compuesto A en base a pirazol, crudo.

B. Éster etílico del ácido 5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirazol-3-carboxílico



A una solución del compuesto de la etapa A (0.5 gramos, 1.85 milimoles) en MeCN (20 mililitros) se adicionó K_2CO_3. La reacción se agitó durante 30 minutos y se adicionó yoduro de metilo (2.2 milimoles), y luego se agitó la mezcla durante toda la noche. El solvente se retiró, se adicionaron 50 mililitros de salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 mililitros). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el compuesto B anterior como un aceite amarillo.

C-E. 5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida

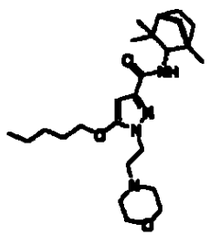
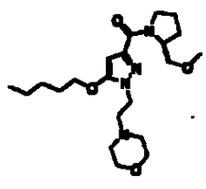
El éster etílico de la etapa B se hidrolizó para producir el ácido (etapa C), se convirtió en el cloruro ácido (etapa D), y luego se acopló con la amina (etapa E), usando los procedimientos descritos para el

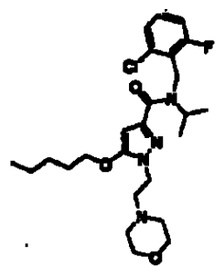
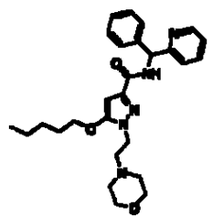
Ejemplo 71G, 71H, y para los Ejemplos 72-82, para producir el compuesto del título anterior, del Ejemplo 131. 391.4 (M+H), tiempo de retención: 3.19 minutos (A).

Ejemplos 132-135

Los compuestos de los Ejemplos 132-135 mostrados en la Tabla 7 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento, o procedimiento similar, que para el Ejemplo 131.

TABLA 7

EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS (M+E)/ tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
132		1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(pentiloxi)-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	447.4/ 3.76 (A)
133		(2S)-2-(Metoximetil)-1-[[1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(pentiloxi)-1H-pirazol-3-il]carbonil]pirrolidina	409.4/ 2.85 (A)

134		N-[(2-Cloro-6-fluorofenil)metil]-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(pentiloxi)-1H-pirazol-3-carboxamida	495.4/ 3.67 (A)
135		1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-(pentiloxi)-N-[fenil(2-piridinil)metil]-1H-pirazol-3-carboxamida	478.4/ 3.67 (A)

Ejemplos 136-185

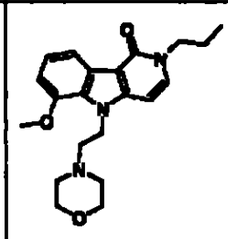
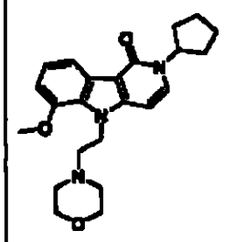
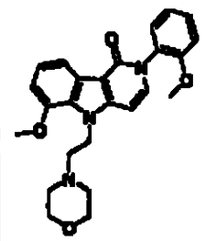
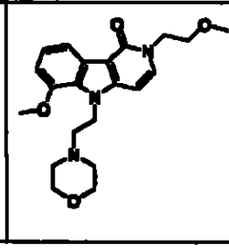
Los compuestos de los Ejemplos 136-185, mostrados en la Tabla 8, se prepararon usando el siguiente procedimiento:

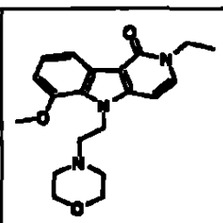
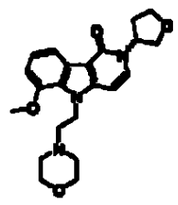
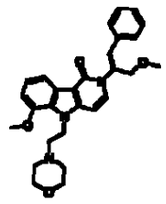
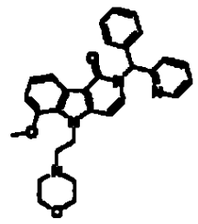
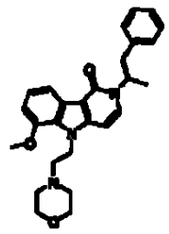
Se prepararon materiales de partida, de indol amida y pirrol amida, usando el procedimiento descrito para los Ejemplos 17-66. A una solución a -30 °C del sustrato de indol amida o pirrol amida (0.44 milimoles) en 4 mililitros de THF anhidro, se adicionó una solución concentrada a 1.5 M de n-BuLi en hexanos. Después de dejar que la mezcla resultante se calentara hasta 0 °C durante 45 minutos, la solución se enfrió hasta -30 °C, y se adicionó gota a gota, DMF (1.8 milimoles). La mezcla se agitó a -30 °C durante 15

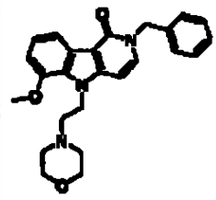
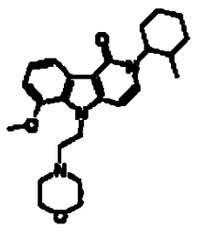
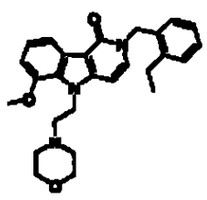
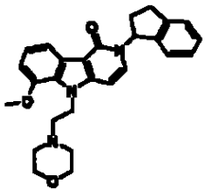
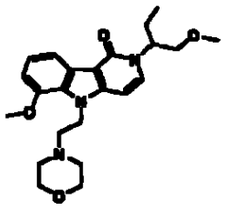
minutos y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La solución resultante se transfirió a través de una cánula bajo una atmósfera de argón, en solución acuosa de HCl al 10%, desgasificada, bien agitada (4 mililitros) a temperatura ambiente y se calentó a 55 ^{0}C durante 17 horas. Después de retirar el THF en un evaporador giratorio, la porción acuosa resultante se diluyó con agua (4 mililitros) y se llevó hasta pH de 10 adicionando una solución acuosa de KOH 3N. La mezcla se extrajo con DCM (3x20 mililitros), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mililitros) y salmuera (10 mililitros), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron in vacuo para proporcionar los productos crudos. Los productos crudos se purificaron generalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, usando mezclas de solventes de EtOAc/hexano, como el eluyente, para proporcionar los productos puros con un rendimiento global de 54 a 87%.

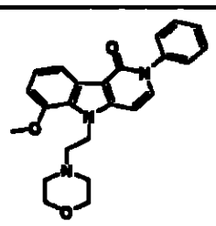
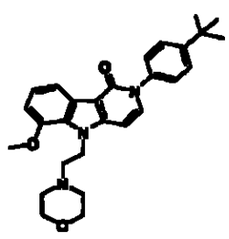
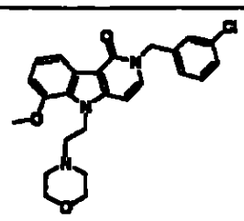
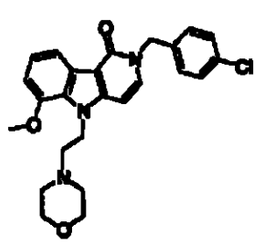
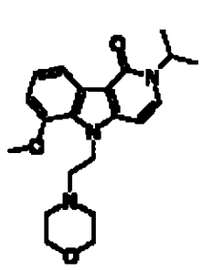
187 187

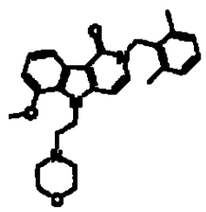
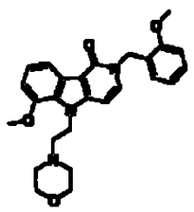
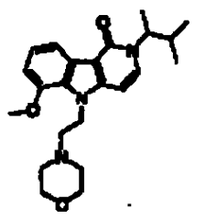
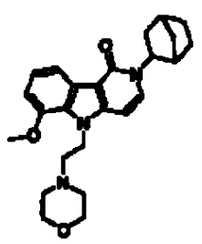
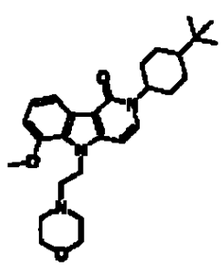
TABLA 8

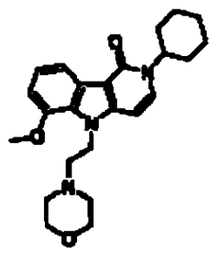
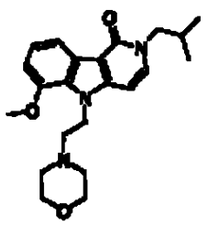
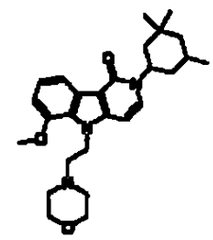
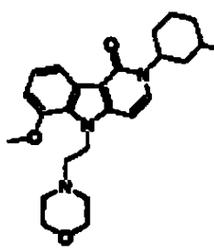
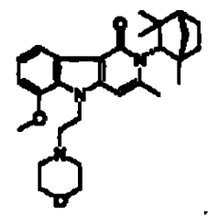
EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS: (M+H) / tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
136		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-propil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	370.2/ 2.38 (A)
137		2-Ciclopentil-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	396.2/ 2.69 (A)
138		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-(2-metoxifenil)-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	434.1/ 2.42 (A)
139		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-(2-metoxietil)-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	386.2/ 2.15 (A)

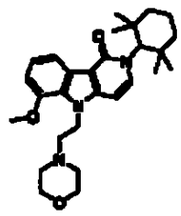
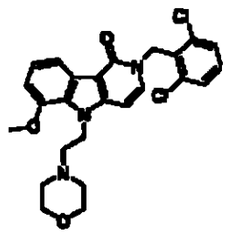
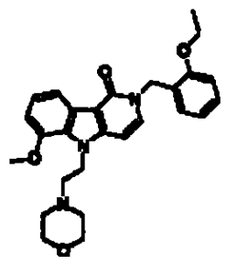
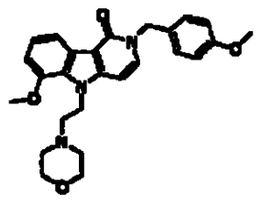
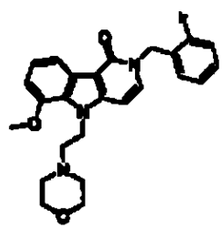
140		2-Etil-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	356.2/ 2.14 (A)
141		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(3R)-tetrahidro-3-furanil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	398.2/ 2.21 (A)
142		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(1S)-2-metoxi-1-(fenilmetil)etil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	476.2/ 2.10 (A)
143		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[fenil(2-piridinil)metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	4.95.1/ 2.47 (A)
144		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1R)-1-metil-2-feniletil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	446.3/ 2.94 (A)

145		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-(fenilmetil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	418.3/ 2.80 (A)
146		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-(2-metilciclohexananeil)-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	424.2/ 2.96 (A)
147		2-[(2-Etilfenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	432.2/ 2.78 (A)
148		2-(2,3-Dihidro-1H-inden-1-il)-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	444.2/ 1.40 (B)
149		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[1-(metoximetil)propil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	414.2/ 1.23 (B)

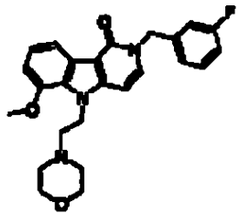
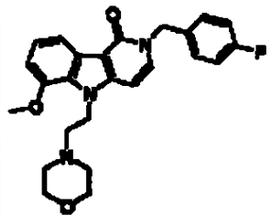
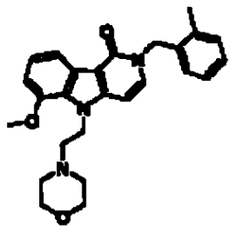
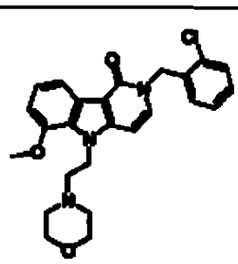
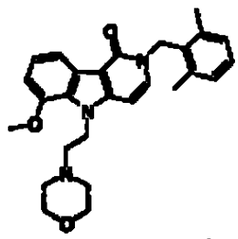
150		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-fenil-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	404.2/ 2.52 (B)
151		2-[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	460.2/ 342 (A)
152		2-[(3-Clorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	452.2/ 3.06 (A)
153		2-[(4-Clorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	452.1/ 3.11 (A)
154		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-(1-metiletil)-5-[2-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	370.3/ 2.41 (A)

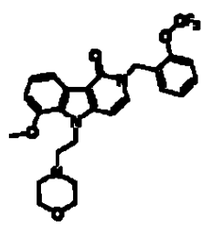
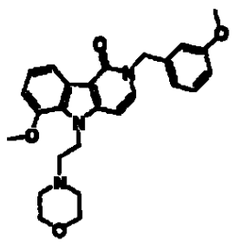
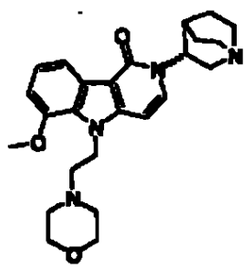
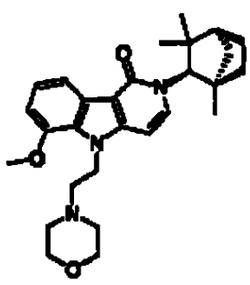
155		2-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	432.2/ 2.74 (A)
156		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(2-metoxifenil)metil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	448.2/ 2.90 (A)
157		2-(1,2-Dimetilpropil)-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	398.3/ 2.70 (A)
158		2-(Biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	422.3/ 2.93(A)
159		2-[4-(1,1-Dimetiletil)ciclohexananeil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	466.6/ 3.70 (A)

160		2-Ciclohexil-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	410.3/ 2.90 (A)
161		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-(2-metilpropil)-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	384.3/ 2.71 (A)
162		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-(3,3,5-trimetilciclohexananeil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	452.4/ 3.52 (A)
163		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-(3-metilciclohexananeil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	424.3/ 3.14 (A)
164		2,5-Dihidro-6-metoxi-3-metil-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il] pirido[4,3-b]indol-1-ona	478.7/ 3.44 (A)

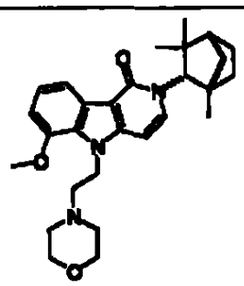
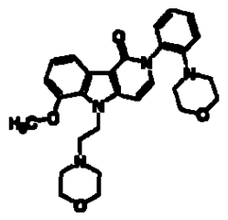
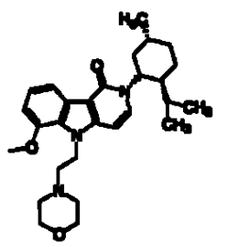
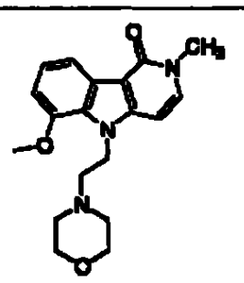
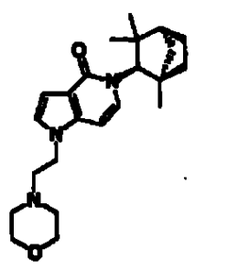
165		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-(2,2,6,6-tetrametilciclohexananeil)-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	466.6/ 1.61 (B)
166		2-[(2,6-Diclorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	486.1 (M+)/ 3.13 (A)
167		2-[(2-Etoxifenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	462.2/ 3.11 (A)
168		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(4-metoxifenil)-metil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	448.3/ 2.75 (A)
169		2-[(2-Fluorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	436.2/ 2.80 (A)

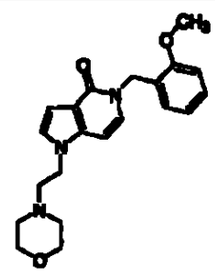
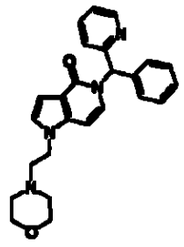
194

170		2-[(3-Fluorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	436.3/ 2.84 (A)
171		2-[(4-Fluorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	436.3/ 2.82 (A)
172		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(2-metilfenil)metil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	432.3/ 2.92 (A)
173		2-[(2-Clorofenil)metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	452.2/ 3.00 (A)
174		2-[(2,6-Dimetilfenil)-metil]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	446.3/ 3.14 (A)

175		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	502.2/ 3.22 (A)
176		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(3-metoxifenil)metil]-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	448.2/ 2.83 (A)
177		2-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]octan-3-il]-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	437.48/ 1.23 (A)
178		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1R,2R)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	464.28/ 3.46 (A)

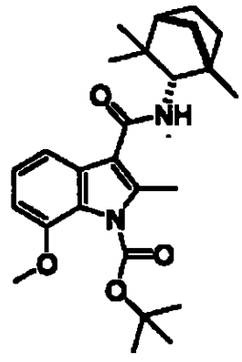
L97 96

179		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il] pirido[4,3-b]indol-1-ona	464.58/ 3.46 (A)
180		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[2-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	489.38/ 1.19 (C)
181		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	466.45/ 1.68 (C)
182		2,5-Dihidro-6-metoxi-2-metil-5-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	342.22/ 0.94 (C)
183		1,5-Dihidro-1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-[(1R,2R)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-4H-pirido[3,2-c]piridin-4-ona	384.31/ 2.38 (A)

184		1,5-Dihidro-5-[(2-metoxifenil)metil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-4H-pirido[3,2-c]piridin-4-ona	368.27/ 0.94 (E)
185		1,5-Dihidro-1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-[fenil(2-piridinil)metil]-4H-pirido[3,2-c]piridin-4-ona	460.64/ 2.81 (A)

Ejemplo 186

2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(1S,2S)]-1,3,3-trimetilbiciclo-[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona

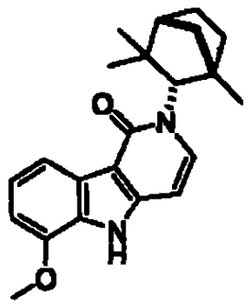


A 7-Metoxi-2-metil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-H-indol-3-carboxamida (Ejemplo 113)(0.72 gramos, 2.11 milimoles) en THF anhidro (4 mililitros) a temperatura ambiente, se adicionó una dispersión de hidruro de sodio, al 60% en aceite (254 miligramos, 6.34 milimoles). La mezcla se agitó durante 0.5 horas y se adicionó DMAP (60 miligramos) seguido de carbonato de di-tert-butilo (2.3 mililitros, solución 1.0 M de THF). Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se enfrió súbitamente con agua (20 mililitros) y se extrajo con EtOAc (200 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró in vacuo para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna instantánea, sobre gel de sílice, para dar el Ejemplo 186 como una espuma de color amarillo claro (1.02 gramos, aproximadamente 100%). LC/MS MH+ 441.32, tiempo de retención: 4.21 minutos (A).

200
199

Ejemplo 187

2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona



El compuesto del título anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para los Ejemplos 136-185. LC/MS MH^+ 351.29, tiempo de retención: 3.57 minutos (A).

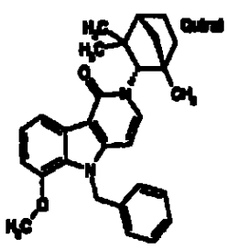
Ejemplos 188 a 190

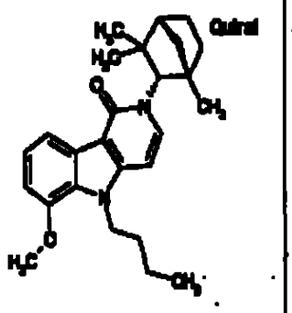
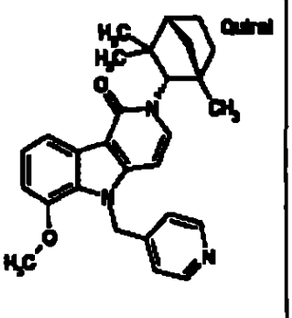
Los compuestos de los Ejemplos 188 a 190, tal como se muestran en la Tabla 9, se prepararon a través de la alquilación del Ejemplo 187, como sigue. A una suspensión de 2,5-Dihidro-6-metoxi-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1.]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-

201
200

1-ona (20 miligramos, 0.06 milimoles) y K_2CO_3 (32 miligramos, 0.23 milimoles) en 0.5 mililitros de DMF, se adicionó el bromuro de alquilo apropiado (0.11 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón, durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió súbitamente con agua (10 mililitros), y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (100 mililitros), se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar los productos puros con un rendimiento global de 72 a 92%.

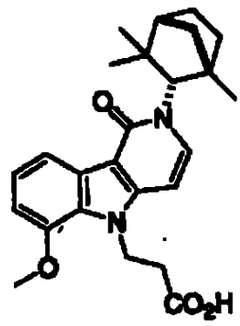
TABLA 9

EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS: (M+H)/ tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
188		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-(fenilmetil)-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	441.32/ 4.16 (A)

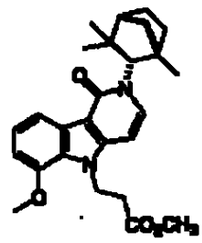
189		5-Butil-2,5-dihidro-6-metoxi-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	441.32/ 4.28 (A)
190		2,5-Dihidro-6-metoxi-5-(4-piridinilmetil)-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	442.31/ 3.13 (A)

Ejemplo 191

Ácido 1,2-Dihidro-6-metoxi-1-oxo-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-5H-pirido[4,3-b]indol-5-propanoico



El éster metílico

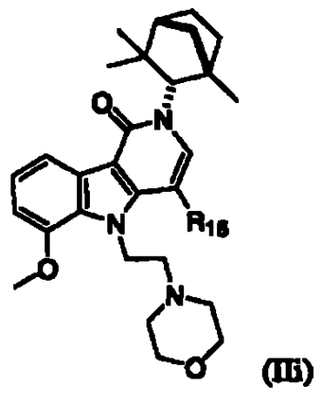


se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 187 usando el bromuro de alquilo apropiado tal como se describió anteriormente para los Ejemplos 188-190. A una solución del substrato de éster metílico (65 miligramos, 0.15 milimoles) en MeOH (0.5 mililitros) a temperatura ambiente, se adicionó una solución acuosa de KOH 3.0 M (0.25 mililitros, 0.75 milimoles), y la mezcla se calentó a 45 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mililitros) y se acidificó hasta pH de 1 usando solución acuosa de HCl 1N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (25 mililitros x 4), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$

y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto anterior como un sólido blanco (40 miligramos). LC/MS MH^+ 423.31, tiempo de retención: 3.66 minutos.

Ejemplos 192-197

2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-onas sustituidas en la posición 4



(IIi)

Los compuestos de fórmula (IIi), en donde R_{15} tiene los valores listados en la tabla 10, se prepararon como sigue:

Ejemplos 192-194: a una solución a temperatura ambiente de 2,5-Dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-

205
204

trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona (Ejemplo 179) (30 miligramos, 54 µmoles) en cloroformo (0.5 mililitros) se adicionó NBS (11 miligramos, 64 µmoles) para el Ejemplo 192, NCS para el Ejemplo 193, y SELECTFLUOR^{MR} para el Ejemplo 194. La mezcla resultante se agitó durante 17 horas se concentró in vacuo y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa.

Ejemplos 195-197: A una solución a -78 ^{0}C del Ejemplo 192 (50 miligramos, 86 µmoles) en THF anhidro (0.9 mililitros) se adicionó una solución 1.7 M de t-BuLi en pentano (112 µlitros, 190 µmoles), y la solución resultante se agitó a -78 ^{0}C durante 10 minutos. A esta mezcla se adicionó yoduro de etilo (8 µlitros, 95 µmoles) para el Ejemplo 195, cianuro de p-toluensulfonilo para el Ejemplo 196, y yoduro de metilo para el Ejemplo 197. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de agitar a -78 ^{0}C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió súbitamente adicionando 0.1 mililitros de MeOH, y la mezcla se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar el producto crudo el cual se purificó mediante HPLC preparativa.

9/06
205

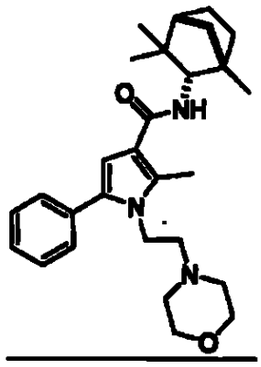
TABLA 10

EJEMPLO NO.	R_{15}	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS: (LC/MS MH+)/ tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
192	Br	4-Bromo-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	543.28/ 1.72 (E) 19 mg, rendimiento de 72%
193	Cl	4-Cloro-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	498.22/ 3.10 (A) (sólido color amarillo pálido)
194	F	4-Fluoro-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	482.33/ t. de ret.: 2.93 (A) (sólido blanquecino)
195	$-CH_2CH_3$	4-Etil-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	492.57/ 1.71 (E) (sólido blanco: 25 mg, 48% de rendimiento)
196	-CN	4-Ciano-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	489.43/ 1.70 (E)

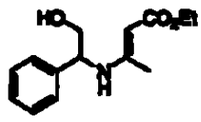
197	$-CH_3$	4-Metil-2,5-dihidro-6-metoxi-5-[2-(4-morfolinil)etil]-2-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirido[4,3-b]indol-1-ona	478.51/ 2.89 (A)

Ejemplo 198

2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-5-fenil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida



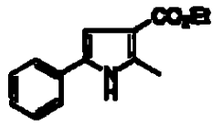
A.



Una mezcla pura de 2-fenilglicinol (5.0 gramos, 36 milimoles) y 3-aminocrotonato de etilo (4.2 mililitros, 33 milimoles) se calentó a 80 °C durante 16 horas, y el aceite resultante se enfrió hasta temperatura

ambiente, se disolvió en DCM (10 mililitros) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos. El filtrado resultante se concentró in vacuo para proporcionar el compuesto A como un producto puro (7.45 gramos, 90%). LC/MS MH^+ 250.10, tiempo de retención: 2.51 minutos (A).

B.

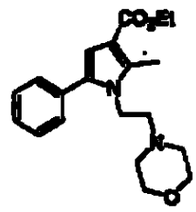


Una solución desgasificada, del compuesto de la etapa A (0.5 gramos, 2.0 milimoles) y 2-bromomesitileno (0.3 mililitros, 2.0 milimoles) en 10 mililitros de DMF anhidro, se adicionó a través de una cánula, a un matraz de reacción que contenía K_2CO_3 (0.6 gramos, 4.0 milimoles) y $Pd(PFen_3)_4$ (58 miligramos, 5.0 µmoles), y la mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (50 mililitros) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 mililitros) y salmuera (20 mililitros), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó

209
208

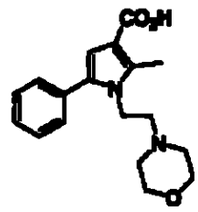
mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando 25% de EtOAc en hexanos como el eluyente, para proporcionar, después de la concentración in vacuo, el compuesto B como un sólido color canela (0.43 gramos, 94% de rendimiento). LC/MS MH^+ 230.10, tiempo de retención: 3.23 minutos (A).

C.



El compuesto C se preparó a partir del compuesto de la etapa B, con un rendimiento de 81% siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 2, etapa A. LC/MS MH+ 343.40, tiempo de retención: 2.35 minutos (A).

D.



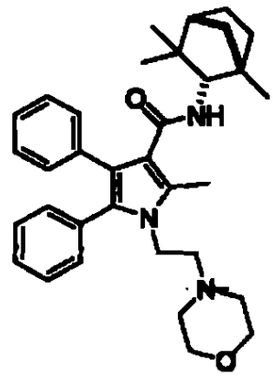
A una solución del compuesto de la etapa C (2.5 gramos, 7.3 milimoles) en MeOH (6.5 mililitros) se adicionó solución acuosa de KOH 3N (6.5 mililitros), y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 20 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El MeOH se eliminó en un evaporador giratorio y la porción acuosa restante se diluyó con agua (volumen total de aproximadamente 50 mililitros) y se llevó hasta un pH=6 ó 7 a través de la lenta adición de una solución acuosa de HCl al 20%. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 30 mililitros) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron in vacuo para proporcionar 2.1 gramos (92%) del compuesto D como un sólido blanco. LC/MS MH+ 315.30, tiempo de retención: 1.67 minutos (A).

E. 2-Metil-1-[2-(4-morf linil)etil]-5-fenil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida (Ejemplo 198)

Una mezcla del compuesto D (0.25 gramos, 0.80 milimoles), EDCI (0.20 gramos, 1.0 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.13 gramos, 0.95 milimoles), DIPEA (0.55 mililitros, 3.2 milimoles), y (S)-fenquilamina (0.20 gramos, 0.87 milimoles) en 2 mililitros de DMF, se calentó a 60 ^{0}C durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 mililitros) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mililitros). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 15 mililitros), agua (3 x 15 mililitros), y salmuera (30 mililitros), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo para proporcionar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, usando una mezcla de EtOAc-hexanos, 80-100%, como el eluyente, proporcionó el Ejemplo 198 como un sólido blanquecino (0.30 gramos, 83% de rendimiento). LC/MS MH^+ 450.74, tiempo de retención: 3.32 minutos (A).

Ejemplo 199

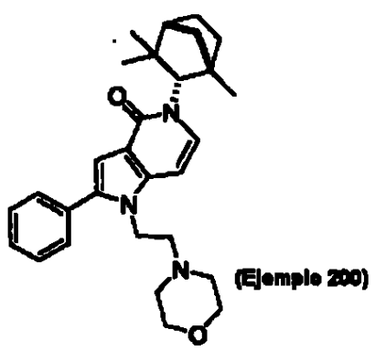
2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-4,5-difenil-N-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-pirrol-3-carboxamida

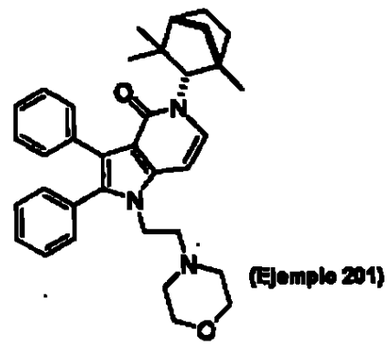


El compuesto del Ejemplo 199 se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 198. LC/MS MH+ 526.74, tiempo de retención: 3.60 minutos (A).

Ejemplos 200 y 201

1,5-Dihidro-1-[2-(4-morfolinil)etil]-2-fenil-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-4H-pirido[3,2-c]piridin-4-ona (Ejemplo 200), y 1,5-Dihidro-1-[2-(4-morfolinil)etil]-2,3-difenil-5-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-4H-pirido[3,2-c]piridin-4-ona (Ejemplo 201)





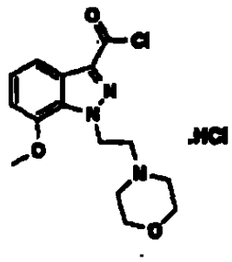
Los compuestos de los Ejemplos 200 y 201 se prepararon a partir de los Ejemplos 198 y 199, respectivamente, siguiendo el procedimiento de ciclización general descrito anteriormente para el Ejemplo 83. Para el Ejemplo 200, LC/MS MH^+ 415.42, tiempo de retención: 0.90 minutos (E), y para el Ejemplo 201, LC/MS MH^+ 536.60, tiempo de retención: 3.18 minutos (A).

244
213

Ejemplos 202-500

Los compuestos de los Ejemplos 202-500, mostrados en la Tabla 11, se prepararon usando el procedimiento general siguiente.

La sal clorhidrato ácido de indazol,



se preparó como sigue.

A la sal sódica del ácido 7-metoxi-1-morfolinoetilindazol-3-carboxílico (3.0 gramos, 9 milimoles) en DCM anhidro (86 mililitros) a temperatura ambiente, se adicionaron DMF (0.04 mililitros, 0.05 milimoles) y cloruro de oxalilo (4.3 mililitros, 49 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el solvente se eliminó in vacuo y el sólido color amarillo pálido, resultante, se trituró con tres porciones de hexanos 75 mililitros. El sólido resultante se secó in vacuo para proporcionar 3.1 gramos (91%) de la sal clorhidrato del cloruro ácido crudo que

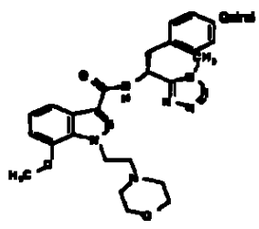
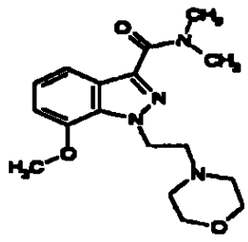
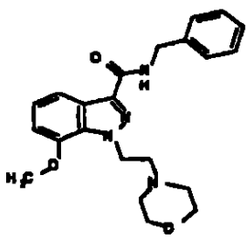
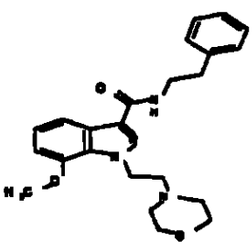
214

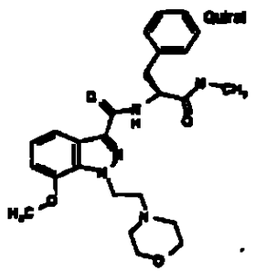
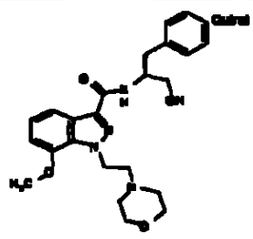
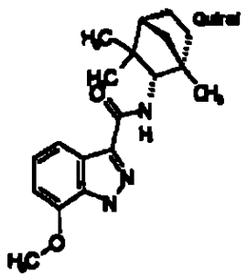
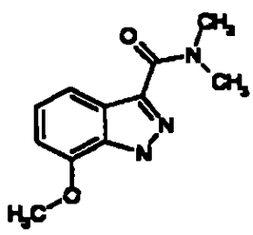
contenía un equivalente de NaCl. Este material crudo se usó directamente en el procedimiento siguiente, sin purificación adicional. LCMS (M+H)= 324.70, tiempo de retención: 2.16 minutos (A).

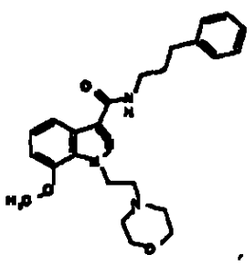
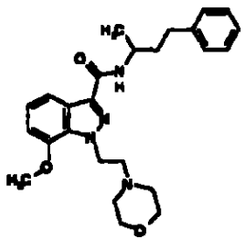
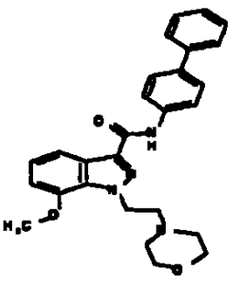
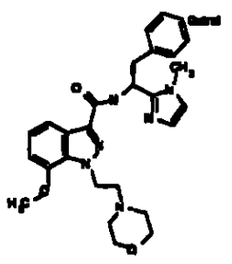
Procedimiento General

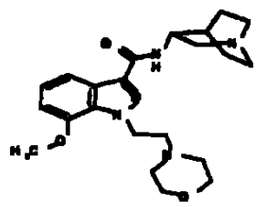
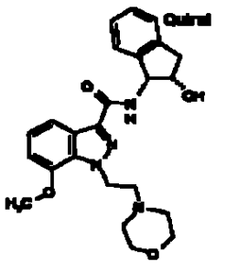
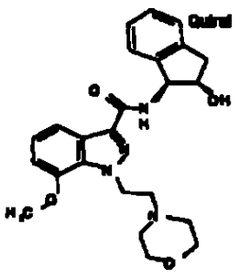
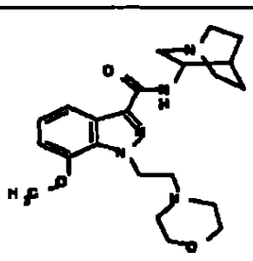
A una pasta líquida de una sal clorhidrato del cloruro ácido de indazol (25 miligramos, 0.06 milimoles) en 0.5 mililitros de DCE, a temperatura ambiente, se adicionó TEA (28 µlitros, 0.20 milimoles) y el substrato de amina o anilina (0.05 milimoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas para los casos de amina alifática o a 70 ^{0}C durante 16 horas para los casos de anilina. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (1 mililitro) y se agitó con solución acuosa de NaOH 1N (0.5 mililitros). La capa orgánica se retiró y se concentró in vacuo para proporcionar los productos de amida deseados que tenían una pureza suficiente. En algunos casos, la purificación mediante cromatografía instantánea usando gel de sílice y mezclas de solvente de EtOAc/hexano, como el eluyente, fue necesaria para obtener los productos puros.

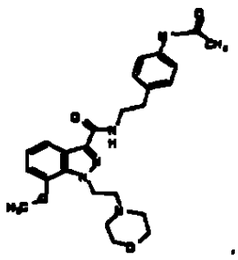
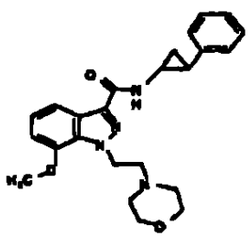
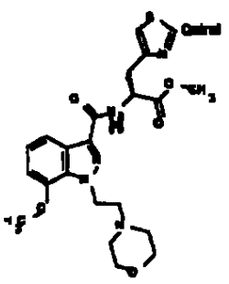
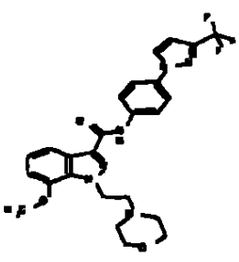
TABLA 11

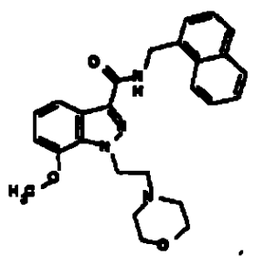
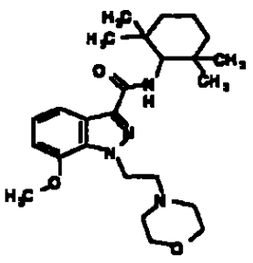
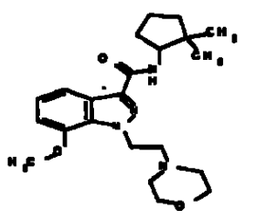
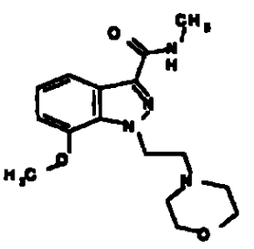
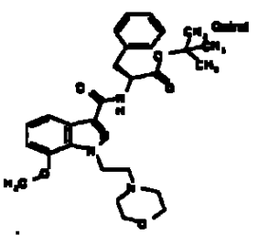
EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	NOMBRE DEL COMPUESTO	DATOS: MS (M+H)/ tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
202		7-Metoxi-N-[(1S)-1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	491.31/ 2.87 (A)
203		7-Metoxi-N,N-dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	333.40/ 1.98 (A)
204		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(fenilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	394.52/ 2.80 (A)
205		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-feniletil)-1H-indazol-3-carboxamida	409.51/ 2.98 (A)

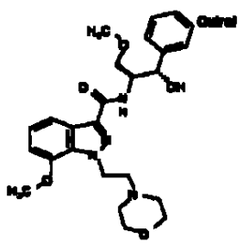
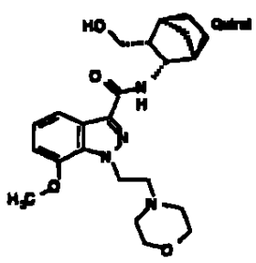
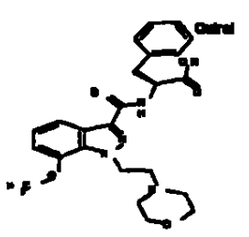
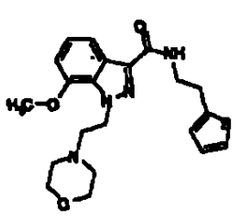
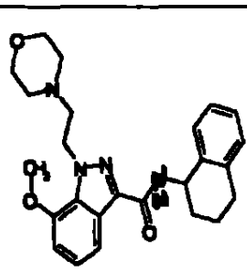
206		7-Metoxi-N-[(1S)-2-(metilamino)-2-oxo-1-(fenilmetil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	466.60/ 2.81 (A)
207		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-hidroxi-2-(fenilmetil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.53/ 2.87 (A)
208		7-Metoxi-N-1-[(1S,2S)-1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1H-indazol-3-carboxamida	328.42/ 4.35 (A)
209		7-Metoxi-N,N-dimetil-1H-indazol-3-carboxamida	220.26/ 2.72 (A)

210		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(3-fenilpropil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.20/ 1.49 (B)
211		7-Metoxi-N-(1-metil-3-fenilpropil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.39/ 1.43 (C)
212		N-([1,1'-Bifenil]-4-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.41/ 3.11 (A)
213		7-Metoxi-N-[(1S)-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	603.26/ 1.17 (B)

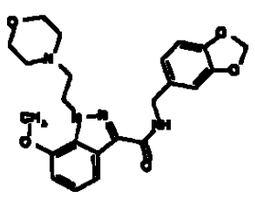
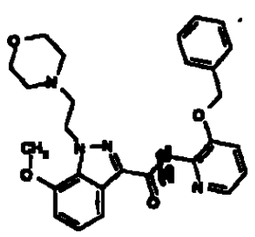
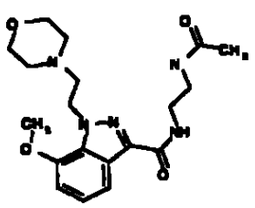
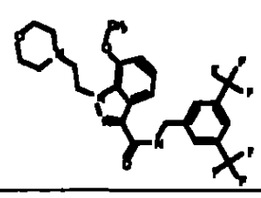
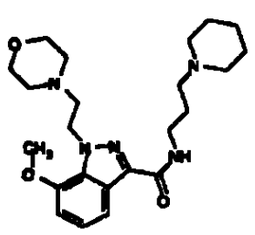
214		N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]octan-3-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	414.34/ 0.74 (C)
215		N-[(1R,2S)-2,3-Dihidro-1H-inden-3-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.31/ 1.24 (C)
216		N-[(1S,2R)-2,3-Dihidro-1H-inden-3-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.31/ 1.22 (C)
217		N-[(3S)-1-Azabiciclo[2.2.2]octan-3-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	414.42/ 1.17 (A)

218		N-[2-[4-(Acetilamino)fenil]-etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	466.38/ 1.11 (C)
219		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-fenilciclopropil)-1H-indazol-3-carboxamida	421.29/ 1.35 (C)
220		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-3-(4-tiazolil)-L-alanina	474.55/ 2.50 (A)
221		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	515.50/ 3.55 (A)

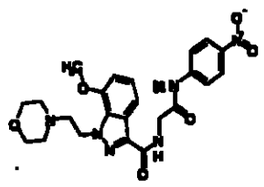
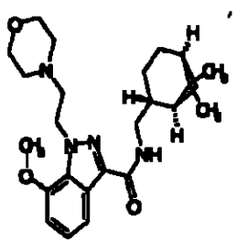
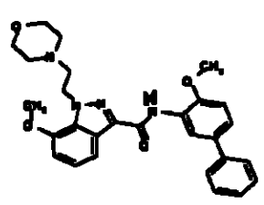
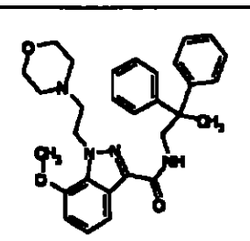
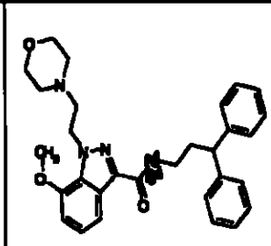
222		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-naftalenilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	445.53/ 3.29 (A)
223		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2,2,6,6-tetrametilciclohexil)-1H-indazol-3-carboxamida	443.62/ 3.26 (A)
224		N-(2,2-Dimetilciclopentil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	401.54/ 3.10
225		7-Metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	319.29/ 1.45 (A)
226		Éster 1,1-dimetiletilico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	509.62/ 3.00 (A)

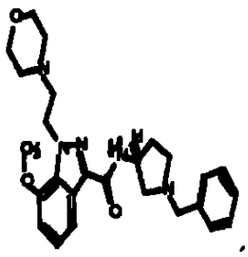
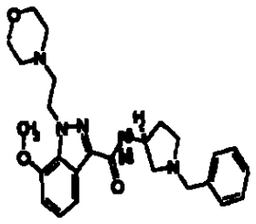
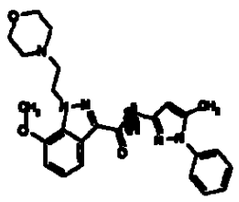
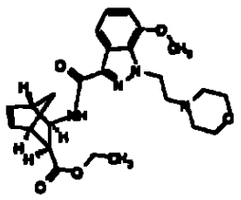
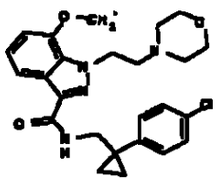
227		7-Metoxi-N-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-(metoximetil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	469.56/ 2.37 (A)
228		7-Metoxi-N-[(1R,2S,3R,4S)-3-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptan-2-il]-1-[2(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	429.54/ 3.24 (A)
229		N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	453.59/ 2.15 (A)
230		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(2-tienil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	415.16/ 2.51 (D)
231		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-indazol-3-carboxamida	435.22/ 2.85 (D)

222

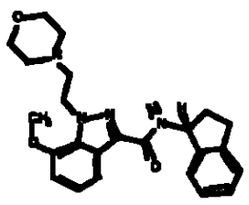
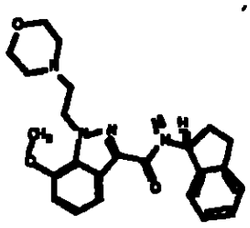
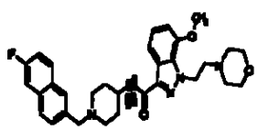
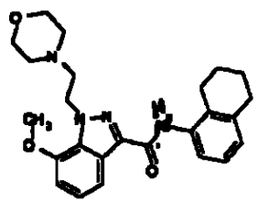
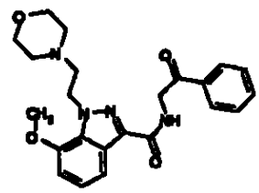
232		N-(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.16/ 1.35 (D)
233		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[3-(fenilmetoxi)-2-piridinil]-1H-indazol-3-carboxamida	488.26/ 1.30 (D)
234		N-[2-(Acetilamino)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	390.22/ 1.66 (D)
235		N-[[3,5-Bis(trifluorometil)-fenil]metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	531.18/ 3.24 (D)
236		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[3-(1-piperidinil)propil]-1H-indazol-3-carboxamida	430.26/ 1.64 (D)

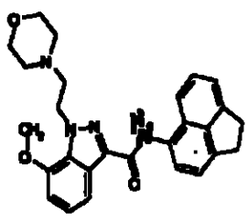
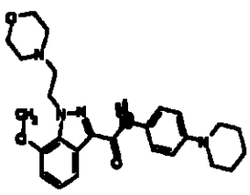
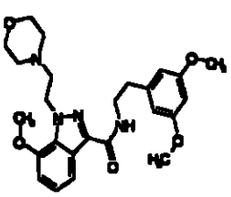
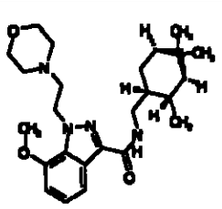
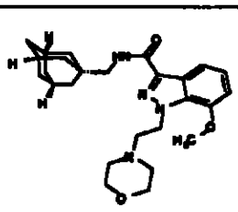
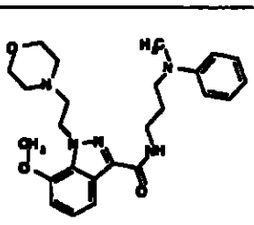
224
223

237		7-Metoxi-N-[2-[(4-nitrofenil)amino]-2-oxoetil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	483.16/ 2.50 (D)
238		N-[[(1R)-3,3-Dimetilcicloexil]metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	441.27/ 3.26 (D)
239		7-Metoxi-N-(4-metoxi[1,1´-bifenil]-3-il)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	487.22/ 3.29 (D)
240		N-(2,2-Difenilpropil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	499.27/ 3.21 (D)
241		N-(3,3-Difenilpropil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	499.27/ 3.20 (D)

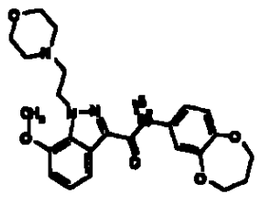
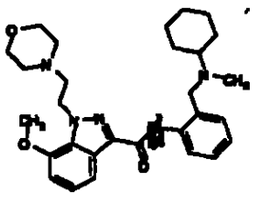
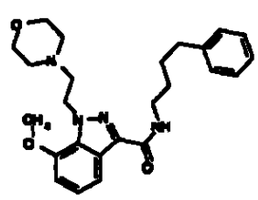
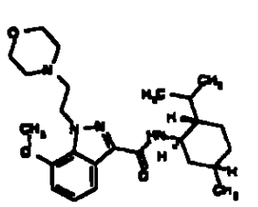
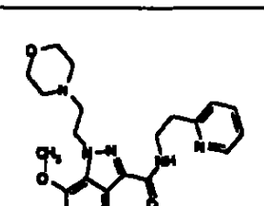
242		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(3R)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-1H-indazol-3-carboxamida	464.28/ 2.03 (D)
243		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(3S)-1-(fenilmetil)-3-pirrolidinil]-1H-indazol-3-carboxamida	464.29/ 2.01 (D)
244		7-Metoxi-N-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	461.23/ 1.32 (D)
245		Éster etílico del ácido (2-endo,3-endo)-3-[[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxílico	469.26/ 2.66 (D)
246		N-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	469.23/ 3.05 (D)

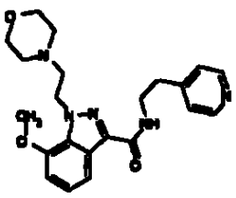
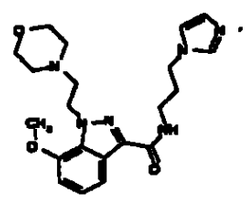
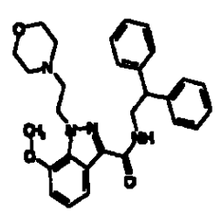
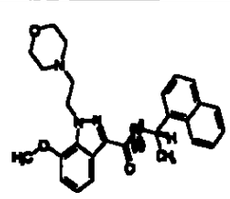
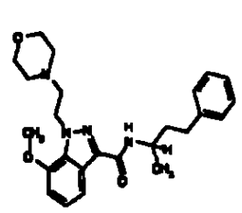
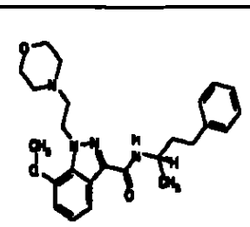
225

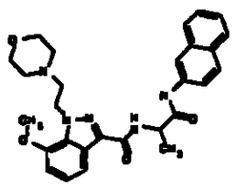
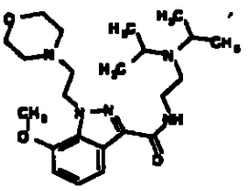
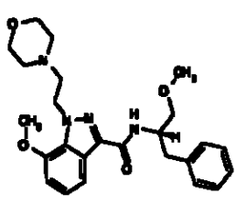
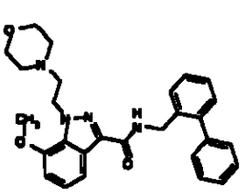
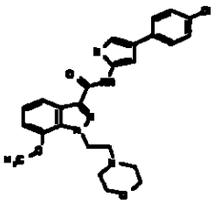
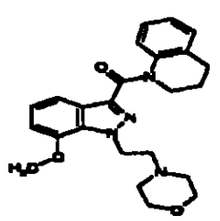
247		N-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	421.22/ 2.69 (D)
248		N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	421.19/ 2.69 (D)
249		N-[1-[(6-Fluoro-2-naftalenil)metil]-4-piperidinil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	546.29/ 1.68 (D)
250		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)-1H-indazol-3-carboxamida	435.22/ 2.81 (D)
251		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-oxo-2-fenilletil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.19/ 2.47 (D)

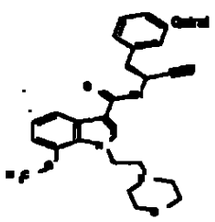
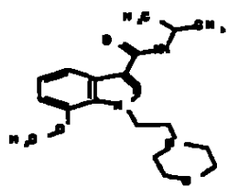
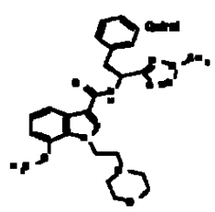
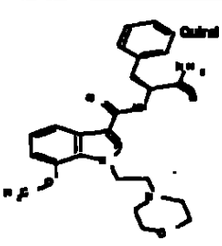
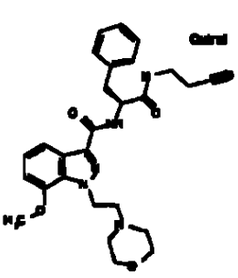
252		N-(1,2-Dihidro-5-acenaftilenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.19/ 2.89 (D)
253		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(4-(1-piperidinil)fenil-1H-indazol-3-carboxamida	464.27/ 2.06 (D)
254		N-[2-(3,5-Dimetoxifenil)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	469.26/ 2.63 (D)
255		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[(1S,2S)-2,4,4-trimetilciclohexil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	455.31/ 3.40 (D)
256		N-(1-Adamantilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.31/ 3.25 (D)
257		7-Metoxi-N-[3-(metilfenilamino)propil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	452.28/ 1.90 (D)

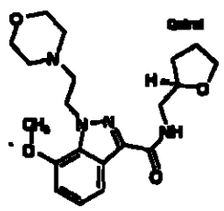
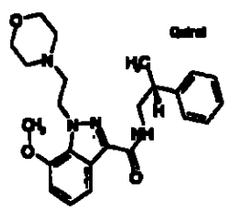
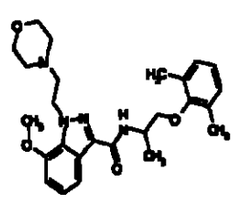
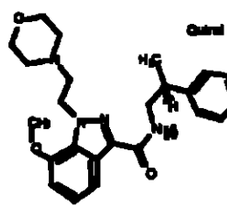
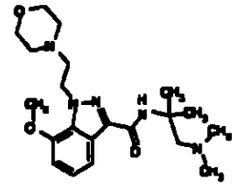
227

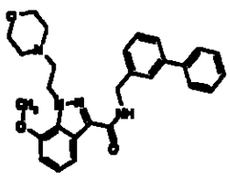
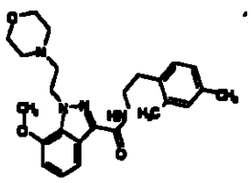
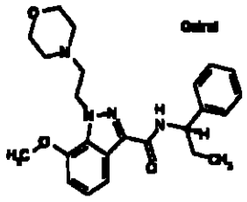
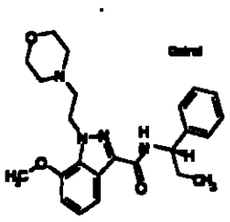
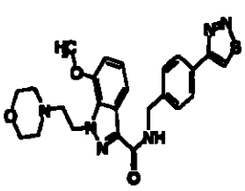
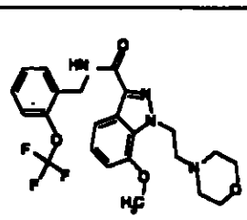
258		N-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.23/ 2.61 (D)
259		N-[2-[(Ciclohexilmetilamino)metil]fenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	506.31/ 2.32 (D)
260		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(4-fenilbutil)-1H-indazol-3-carboxamida	437.24/ 2.95 (D)
261		7-Metoxi-N-[(1R,2S,5R)-5-metil-2-(1-metiletil)ciclohexil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	443.30/ 3.27 (D)
262		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	410.21/ 1.55 (D)

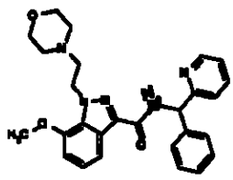
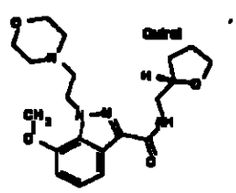
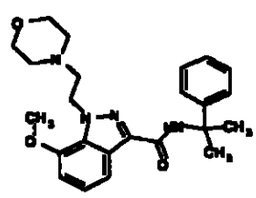
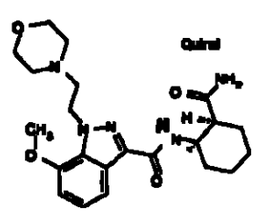
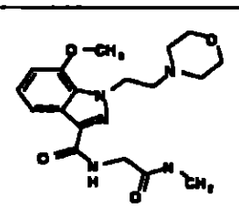
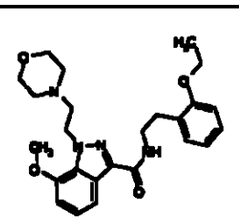
263		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(4-piridinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	410.19/ 1.56 (D)
264		N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	413.22/ 1.52 (D)
265		N-(2,2-Difeniletil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	485.26/ 3.03 (D)
266		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-(1-naftalenil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	459.23/ 2.76 (D)
267		7-Metoxi-N-[(1R)-1-metil-3-fenilpropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.24/ 2.88 (D)
268		7-Metoxi-N-[(1S)-1-metil-3-fenilpropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.24/ 2.87 (D)

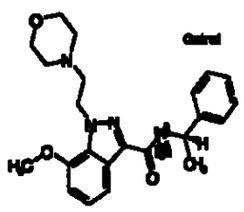
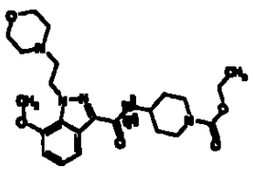
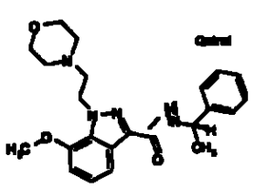
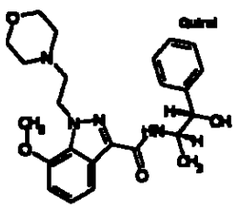
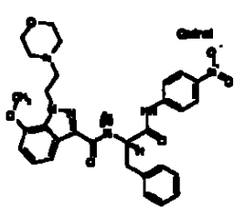
269		7-Metoxi-N-[1-metil-2-(2-naftalenilamino)-2-oxoetil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	502.24/ 2.95 (D)
270		N-[2-[Bis(1-metiletil)amino]etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	432.29/ 1.32 (D)
271		7-Metoxi-N-[(1S)-2-metoxi-1-(2-fenilmetil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.27/ 2.67 (D)
272		N-([1,1'-Bifenil]-2-ilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	471.26/ 3.05 (D)
273		N-[4-(4-Clorofenil)-1H-pirrol-2-il]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	480.90/ 3.13 (A)
274		1,2,3,4-Tetrahidro-1-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]quinolina	421.23/ 2.20 (A)

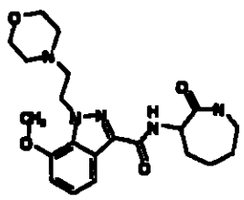
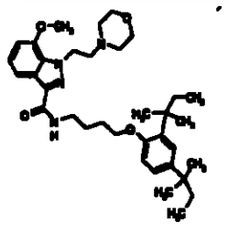
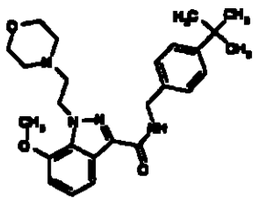
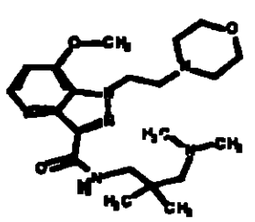
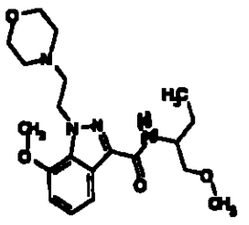
275		N-[(1S)-1-Ciano-2-feniletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	434.25/ 1.23 (C)
276		7-Metoxi-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	347.28/ 1.76 (A)
277		7-Metoxi-N-[(1S)-1-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	491.31/ 1.23 (B)
278		N-[(1S)-1-(Aminocarbonil)-2-feniletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	452.25/ 1.21 (B)
279		N-[(1S)-1-[[(2-Cianoetil)amino]carbonil]-2-feniletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	505.29/ 1.14 (C)

280		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[(2R)-tetrahidro-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	389.26/ 1.10 (B)
281		N-[2-(2,6-Dimetilfenoxi)-1-metiletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	467.30/ 1.48 (B)
282		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(2R)-2-fenilpropil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.24/ 1.33 (B)
283		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(2S)-2-fenilpropil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.24/ 1.32 (B)
284		N-[2-(Dimetilamino)-1,1 dimetiletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	404.30/ 0.87 (B)

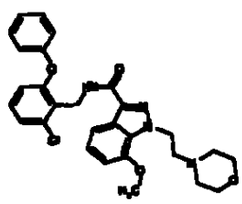
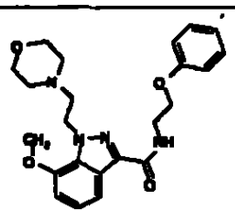
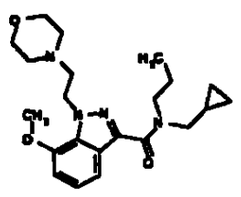
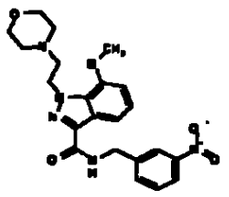
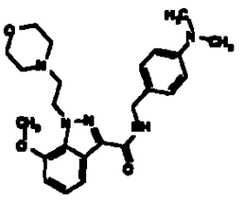
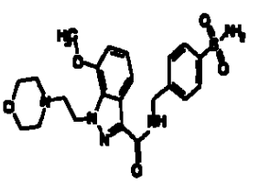
285		N-([1,1'-Bifenil]-3-ilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	471.26/ 1.58 (B)
286		N-[2-(2,4-Dimetilfenil)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.27/ 1.56 (B)
287		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-fenilpropil]-1H-indazol-3-carboxamida	467.26/ 1.40 (B)
288		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1R)-1-fenilpropil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.25/ 1.40 (B)
289		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.25/ 1.31 (B)
290		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	479.2/ 1.48 (B)

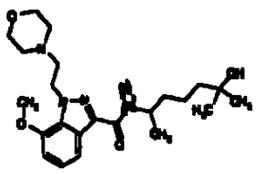
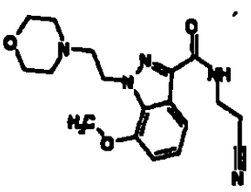
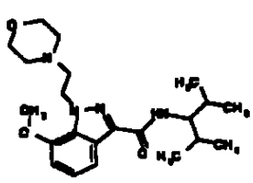
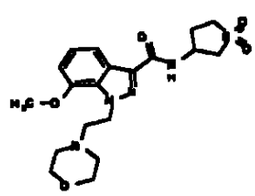
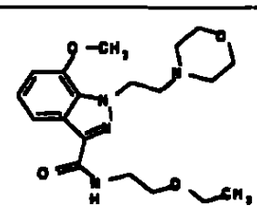
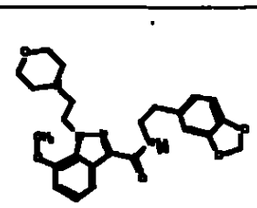
291		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[(2S)-tetrahidro-2-furanil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	479.21/ 1.10 (B)
292		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[fenil(2-piridinil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	489.25/ 1.18 (B)
293		7-Metoxi-N-(1-metil-1-feniletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.24/ 1.37 (B)
294		N-[(1R,2S)-2-(Aminocarbonil)ciclo-hexil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	430.25/ 1.19 (B)
295		7-Metoxi-N-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	376.23/ 0.84 (B)
296		N-[2-(2-Etoxifenil)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.26/ 1.59 (B)

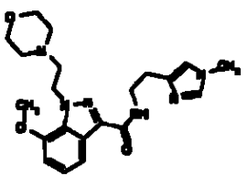
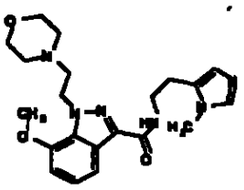
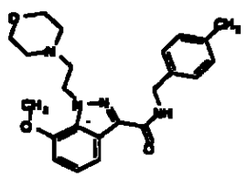
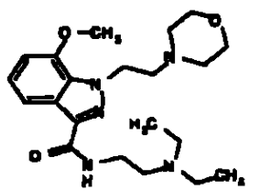
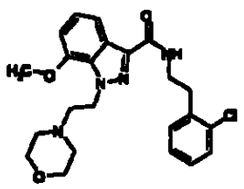
297		Éster del ácido etílico 4-[[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]-1-piperidinacarboxílico	460.27/ 1.29 (B)
298		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1R)-1-feniletil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.25/ 1.33 (B)
299		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-feniletil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.24/ 1.32 (B)
300		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.24/ 1.29 (B)
301		N-(Hexahidro-2-oxo-1H-azepin-3-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	416.23/ 1.15 (B)

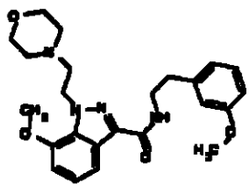
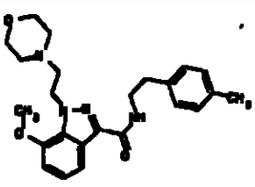
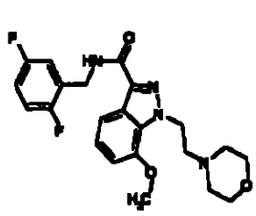
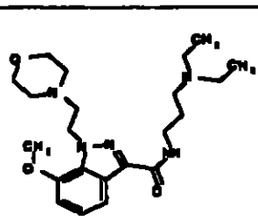
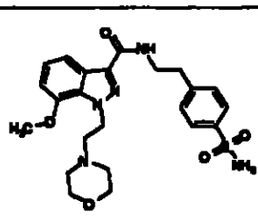
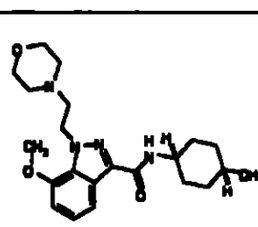
302		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-[[(4-nitrofenil)amino]carbonil]-2-feniletil]-1H-indazol-3-carboxamida	573.21/ 1.57 (B)
303		N-[4-[2,4-Bis(1,1-dimetilpropil)fenoxi]-butil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	593.33/ 2.12 (B)
304		N-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	451.28/ 1.62 (B)
305		N-[3-(Dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	418.28/ 0.83 (B)
306		7-Metoxi-N-[1-(metoximetil)propil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	391.25/ 1.15 (B)

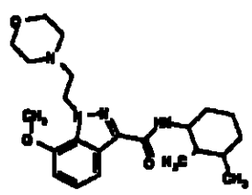
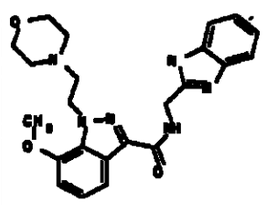
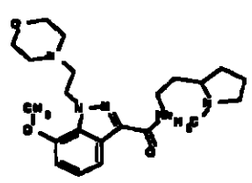
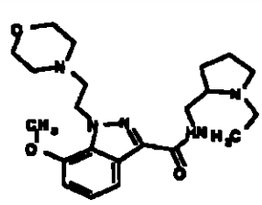
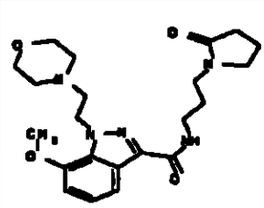
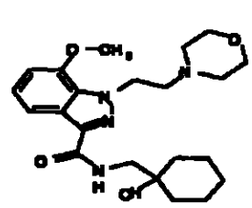
237
236

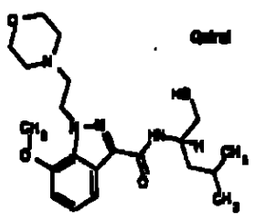
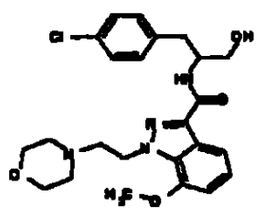
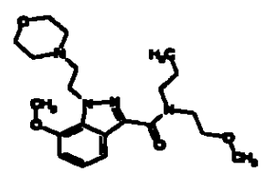
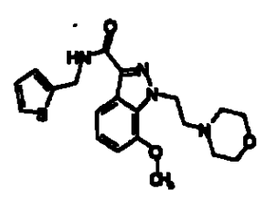
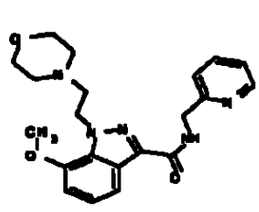
307		N-[(2-Cloro-6-fenoxifenil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	521.17/ 1.64 (B)
308		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-fenoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida	425.21/ 1.35 (B)
309		N-(Ciclopropilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	401.28/ 1.38 (B)
310		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(3-nitrofenil)metil]-1H-indazol-3-carboxamida	440.19/ 1.30 (B)
311		N-[[4-(Dimetilamino)fenil]-metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	438.25/ 0.91 (B)
312		N-[[4-(Aminosulfonil)fenil]-metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	474.19/ 1.25 (B)

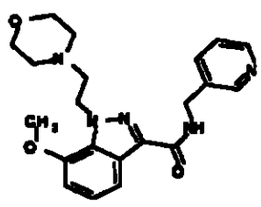
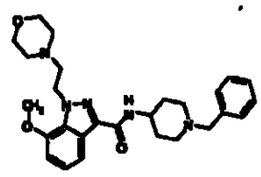
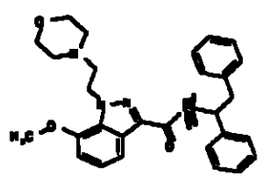
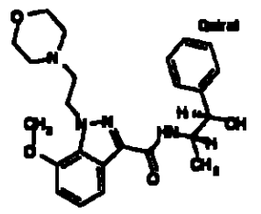
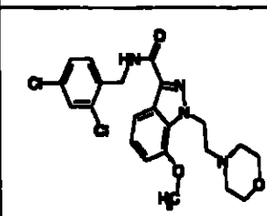
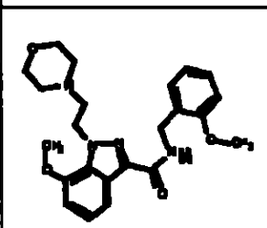
313		N-(5-Hidroxi-1,5-dimetilhexil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	433.28/ 1.26 (B)
314		N-(2-Cianoetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	358.21/ 0.92 (B)
315		7-Metoxi-N-[2-metil-1-(1-metiletil)propil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	403.29/ 1.43 (B)
316		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(tetrahidro-1,1-dióxido-3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.17/ 0.95 (B)
317		N-(2-Etoxietil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	377.25/ 1.09 (B)
318		N-[2-(1,3-Benzodioxiol-5-il)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.22/ 1.36 (B)

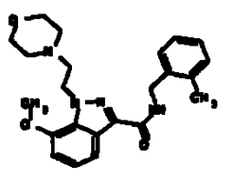
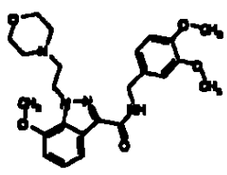
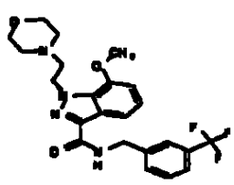
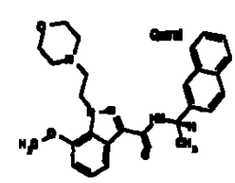
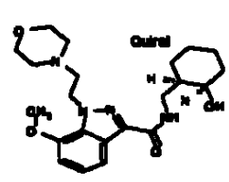
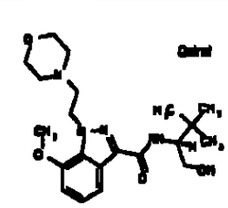
319		7-Metoxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	413.24/ 0.80 (B)
320		7-Metoxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	413.24/ 0.81 (B)
321		7-Metoxi-N-[(4-metilfenil)metil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.23/ 1.38 (B)
322		N-[2-(Dietilamino)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	404.28/ 0.48 (B)
323		N-[2-(2-Clorofenil)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	443.18/ 1.46 (B)

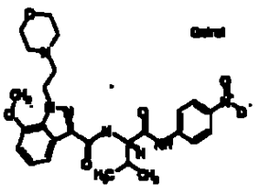
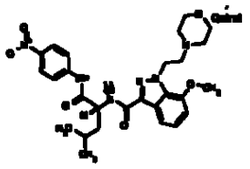
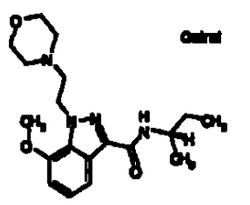
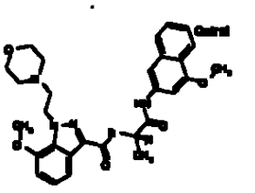
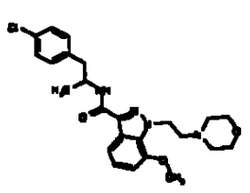
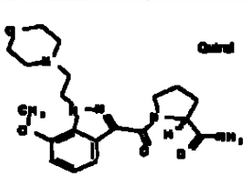
324		7-Metoxi-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.23/ 1.37 (B)
325		7-Metoxi-N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.24/ 1.47 (B)
326		N-[3-(Dietilamino)propil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	418.27/ 0.84 (B)
327		N-[(2,5-Difluorofenil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	431.18/ 1.35 (B)
328		N-[2-[4-(Aminosulfonil)fenil]-etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	488.17/ 1.26 (B)
329		N-(trans-4-Hidroxiciclohexil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	403.24/ 1.02 (B)

330		N-(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	435.21/ 1.07 (B)
331		N-(2,3-Dimetilciclohexil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	415.27/ 1.52 (B)
332		7-Metoxi-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	416.26/ 0.84 (B)
333		N-[(1-Etil-2-pirrolidinil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	416.26/ 0.86 (B)
334		7-Metoxi-N-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	430.24/ 1.06 (B)
335		N-[(1-Hidroxiciclohexil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	417.24/ 1.29 (B)

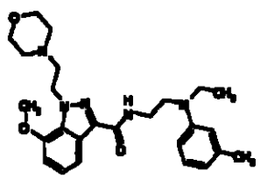
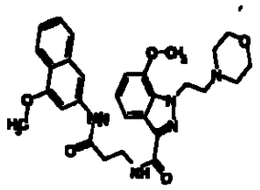
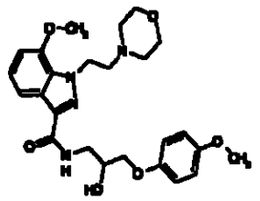
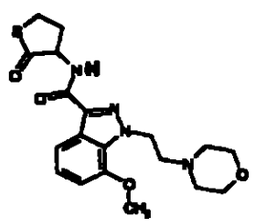
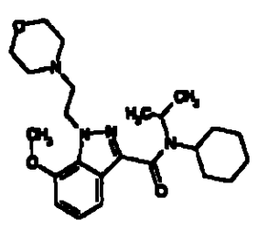
336		N-[2-(4-Clorofenil)-1-(hidroximetil)etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	473.20/ 1.44 (B)
337		N-[(1R)-1-(Hidroximetil)-3-metilbutil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	405.26/ 1.28 (B)
338		7-Metoxi-N-(2-metoxietil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	405.26/ 1.22 (B)
339		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-tienilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	401.18/ 1.23 (B)
340		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-piridinilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	396.22/ 0.80 (B)

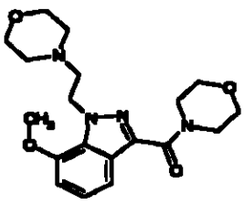
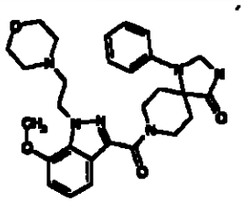
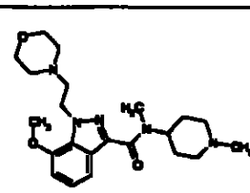
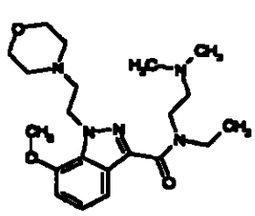
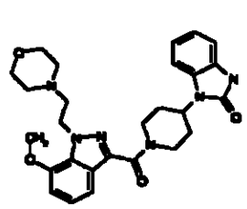
341		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(3-piridinilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	396.23/ 0.79 (B)
342		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-1H-indazol-3-carboxamida	478.28/ 1.05 (B)
343		N-(1,2-Difeniletil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	485.25/ 1.56 (B)
344		N-[(1S,2S)-2-Hidroxi-1-metil-2-feniletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.22/ 1.30 (B)
345		N-[(2,4-Diclorofenil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	463.14 1.56 (B)
346		7-Metoxi-N-[(2-metoxifenil)metil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.20/ 1.33 (B)

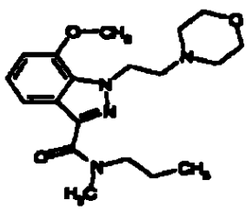
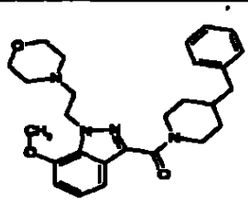
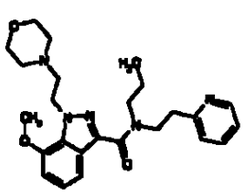
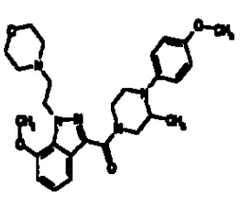
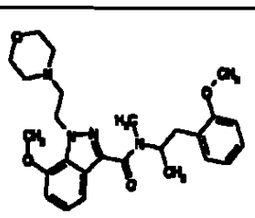
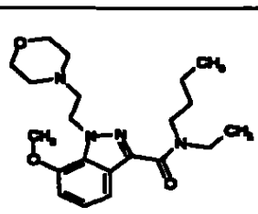
347		7-Metoxi-N-[(2-metilfenil)metil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.22/ 1.35 (B)
348		N-[(3,4-Dimetoxifenil)metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	455.19/ 1.21 (B)
349		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-1H-indazol-3-carboxamida	463.20/ 1.49 (B)
350		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[(1S)-1-(2-naftalenil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	459.24/ 1.54 (B)
351		N-[[(1R,2R)-2-Hidroxiciclohexil]metil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	417.24/ 1.27 (B)
352		N-[(1S)-1-(Hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	405.26/ 1.24 (B)

353		7-Metoxi-N-[(1S)-2-metil-1-[[(4-nitrofenil)amino]carbonil]butil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	525.21/ 1.48 (B)
354		7-Metoxi-N-[(1S)-3-metil-1-[[(4-nitrofenil)amino]carbonil]butil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	539.23/ 1.56 (B)
355		7-Metoxi-N-[(1S)-1-metilpropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	361.24/ 1.18 (B)
356		N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.20/ 1.55 (B)
357		7-Metoxi-N-[(1S)-2-[(4-metoxi-2-naftalenil)amino]-1-metil-2-oxoetil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	532.21/ 1.59 (B)
358		1-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-prolinamida	402.23/ 0.90 (B)

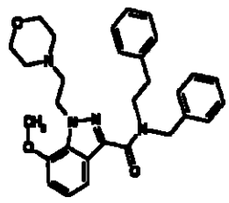
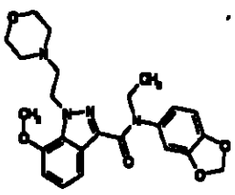
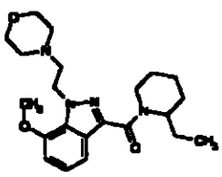
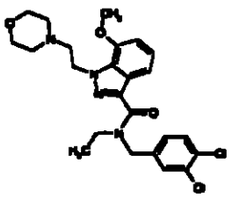
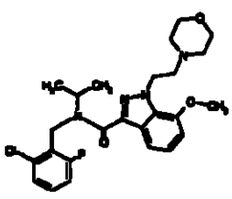
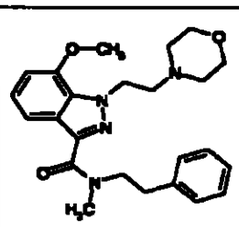
295

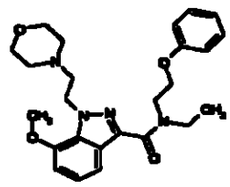
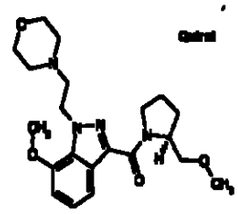
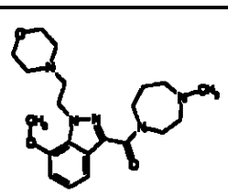
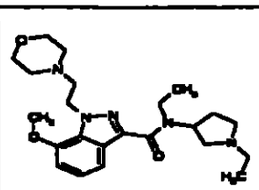
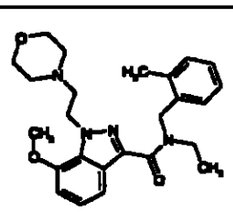
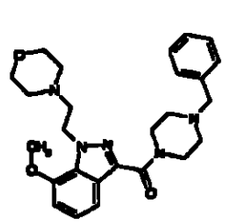
359		N-[2-[Etil(3-metilfenil)amino]etil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	466.30/ 1.16 (B)
360		7-Metoxi-N-[3-[(4-metoxi-2-naftalenil)amino]-3-oxopropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	532.22/ 1.52 (B)
361		N-[2-Hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	485.24/ 1.30 (B)
362		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(tetrahidro-2-oxo-3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida	405.18/ 1.03 (B)
363		N-Ciclohexil-7-metoxi-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	429.30/ 1.57 (B)

364		4-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]morfolina	375.24/ 0.95 (B)
365		7-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona	519.25/ 1.30 (B)
366		7-Metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	416.27/ 0.72 (B)
367		N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	404.29/ 0.78 (B)
368		4-(2,3-Dihidro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-il)-1-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]piperidina-carboxamida	505.24/ 1.26 (B)

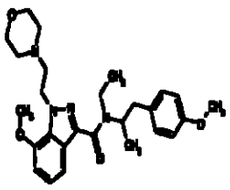
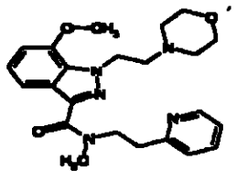
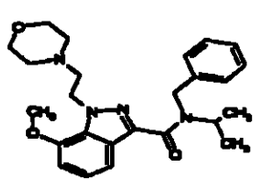
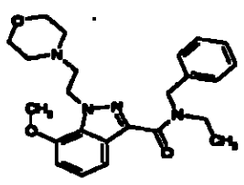
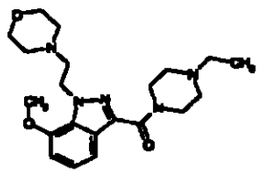
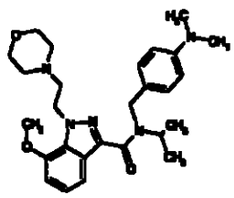
369		7-Metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	361.27/ 1.14 (B)
370		1-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-4-(fenilmetil)piperidina	463.29/ 1.57 (B)
371		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-propil-N-[2-(2-piridinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	452.29/ 0.92 (B)
372		4-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-1-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazina	494.28/ 1.06 (B)
373		7-Metoxi-N-[2-(1-metoxifenil)-1-metiletil]-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	467.29/ 1.42 (B)
374		N-Butil-N-etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	389.28/ 1.37 (B)

248

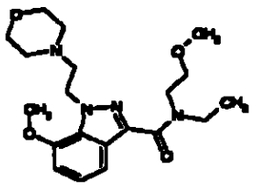
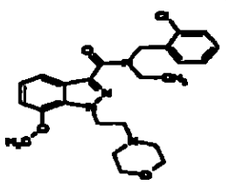
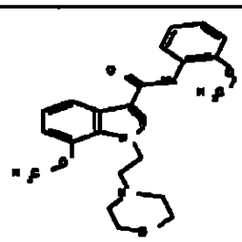
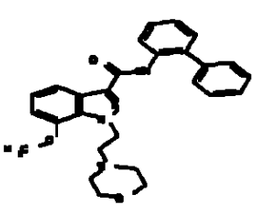
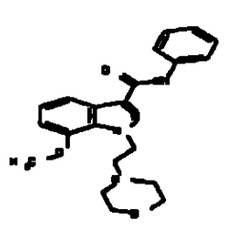
375		7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(fenilmetil)-N-(2-feniletil)-1H-indazol-3-carboxamida	499.26/ 1.64 (B)
376		N-(1,3-Benzodioxol-5-il-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	453.23/ 1.32 (B)
377		2-Etil-1-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]piperidina	401.28/ 1.35 (B)
378		N-[(4-Clorofenil)metil]-N-etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	491.15/ 1.60 (B)
379		N-[(2-Cloro-6-fluorofenil)metil]-7-metoxi-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	489.20/ 1.53 (B)
380		7-Metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(feniletil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.24/ 1.35 (B)

381		N-Etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-fenoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida	453.33/ 1.35 (B)
382		(2S)-2-(Metoximetil)-1-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]pirrolidina	403.25/ 1.14 (B)
383		Hexahidro-1-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-4-metil-1H-1,4-diazepina	402.27/ 0.71 (B)
384		N-Etil-N-(1-etil-3-pirrolidinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	430.32/ 0.75 (B)
385		N-Etil-7-metoxi-N-[(2-metilfenil)metil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.25/ 1.47 (B)
386		1-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-4-(fenilmetil)piperazina	464.29/ 0.92 (B)

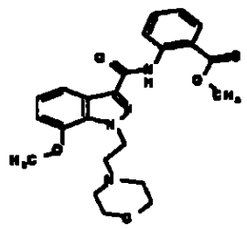
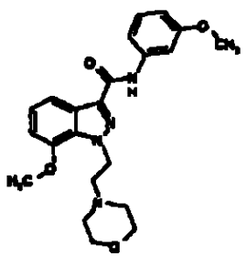
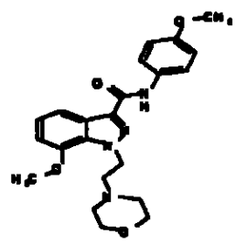
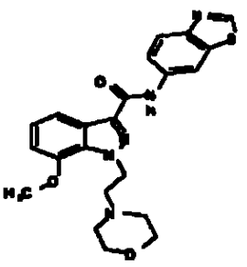
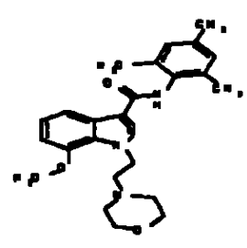
250

387		N-Etil-7-metoxi-N-[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	481.28/ 1.46 (B)
388		7-Metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	424.23/ 0.72 (B)
389		7-Metoxi-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(fenilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	437.25/ 1.44 (B)
390		N-Etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(fenilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.23/ 1.38 (B)
391		1-Etil-4-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]piperazina	402.27/ 0.68 (B)
392		N-[[4-(Dimetilamino)fenil]-metil]-7-metoxi-N-(1-metiletil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	480.30/ 1.03 (B)

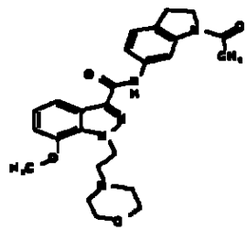
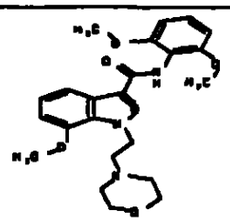
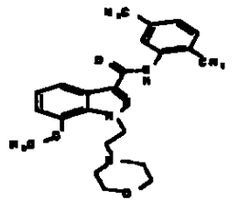
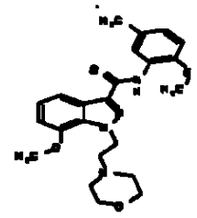
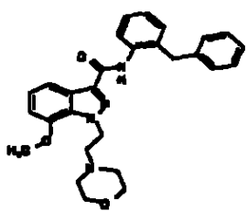
251

393		N-Etil-7-metoxi-N-(2-metoxietil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	391.26/ 1.08 (B)
394		N-[(2-Clorofenil)metil]-N-etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.49/ 1.56 (C)
395		7-Metoxi-N-(2-metoxifenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	411.21/ 1.46 (B)
396		N-([1,1'-Bifenil]-2-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.25/ 1.62 (B)
397		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida	381.24/ 1.36 (B)

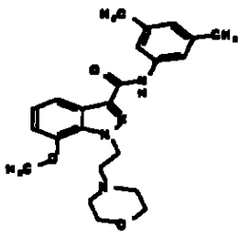
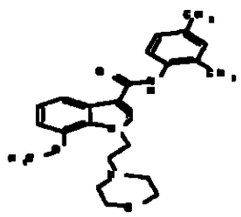
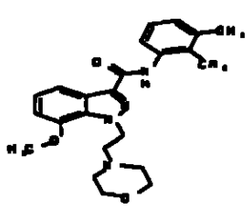
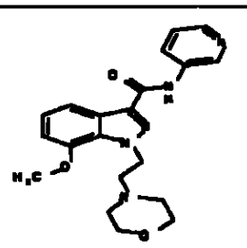
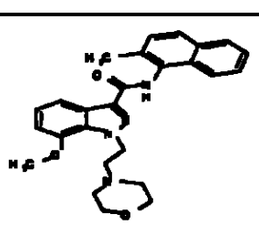
252

398		Éster metílico del ácido 2-[[7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]amino]benzoico	439.25/ 1.60 (B)
399		7-Metoxi-N-(3-metoxifenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	411.20/ 1.39 (B)
400		7-Metoxi-N-(4-metoxifenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	411.21/ 1.34 (B)
401		N-(6-Benzotiazolil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	438.19/ 1.37 (B)
402		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.25/ 1.41 (B)

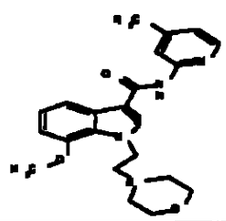
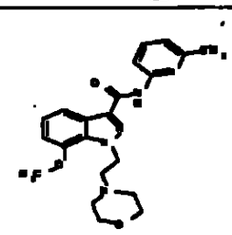
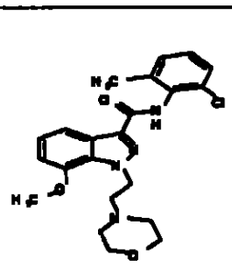
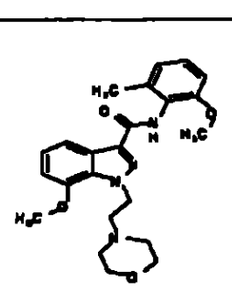
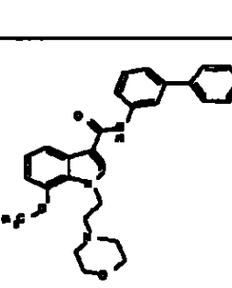
253

403		N-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	464.27/ 1.32 (B)
404		N-(2,6-Dimetoxifenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	441.24/ 1.15 (B)
405		N-(2,5-Dimetilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.27/ 1.44 (E)
406		7-Metoxi-N-(2-metoxi-5-metilfenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.26/ 1.59 (E)
407		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(fenilmetil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	471.30/ 1.60 (B)

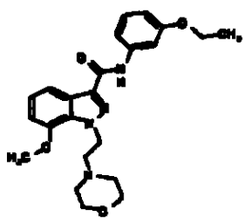
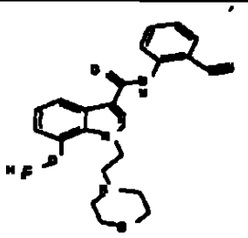
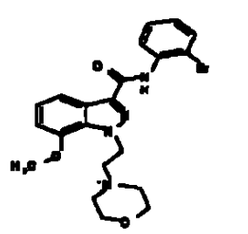
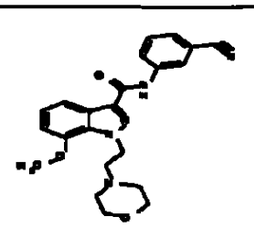
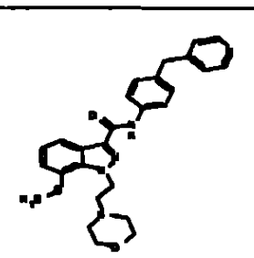
254

408		N-(3,5-Dimetilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.23/ 1.55 (B)
409		N-(2,4-Dimetilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.27/ 1.43 (E)
410		N-(2,3-Dimetilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.25/ 1.39 (B)
411		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(3-piridinil)-1H-indazol-3-carboxamida	382.27/ 0.94 (E)
412		7-Metoxi-N-(2-metil-1-naftalenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	445.25/ 1.39 (B)

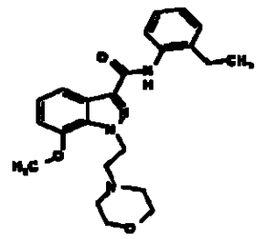
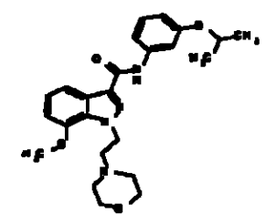
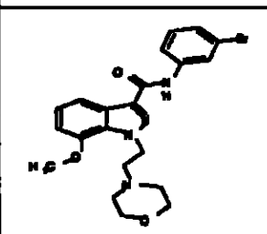
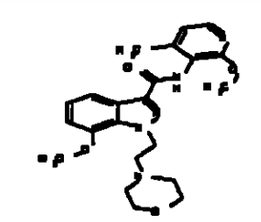
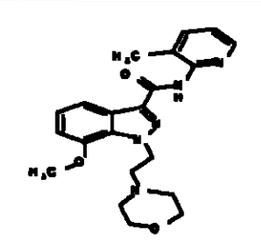
255

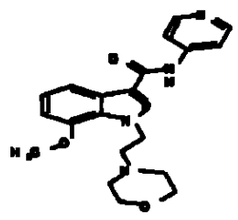
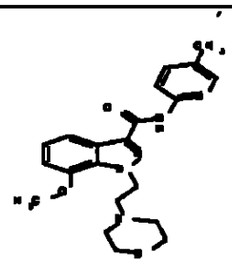
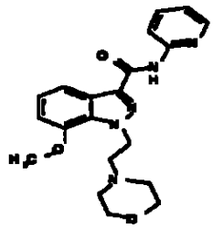
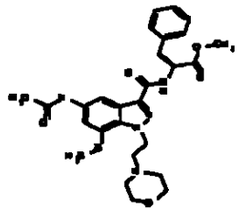
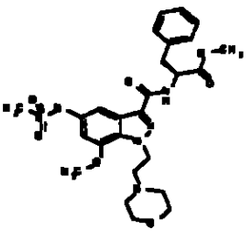
413		7-Metoxi-N-(4-metil-2-piridinil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	396.26/ 0.97 (C)
414		7-Metoxi-N-(6-metil-2-piridinil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	396.26/ 1.29 (B)
415		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	429.18/ 1.41 (B)
416		7-Metoxi-N-(2-metoxi-6-metilfenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.27/ 1.36 (B)
417		N-([1,1'-Bifenil]-3-il)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	457.31/ 1.70 (E)

256

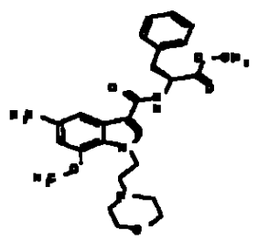
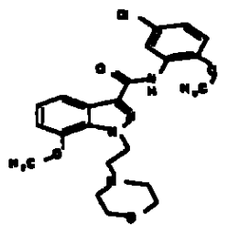
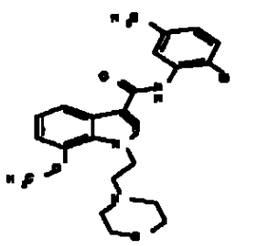
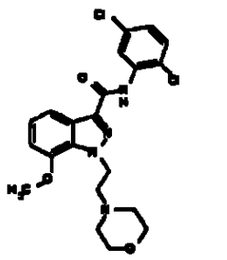
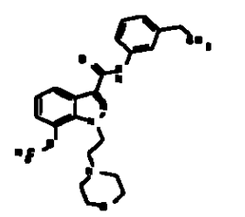
418		N-(3-Etoxifenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.19/ 1.49 (B)
419		N-(2-Cianofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	406.20/ 1.37 (B)
420		N-(2-Bromofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	459.10/ 1.52 (B)
421		N-(3-Cianofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	406.21/ 1.40 (B)
422		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[4-(4-piridinilmetil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	472.26/ 1.10 (B).

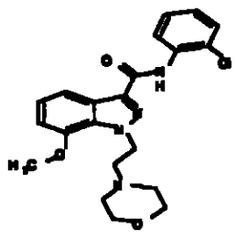
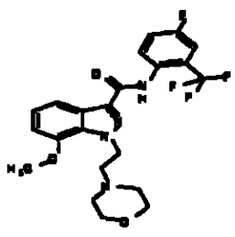
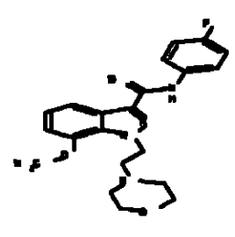
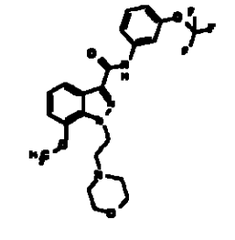
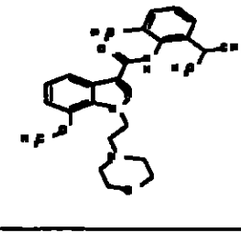
157

423		N-(2-Etilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.24/ 1.42 (B)
424		7-Metoxi-N-[3-(1-metiletoxi)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	439.29/ 1.56 (E)
425		N-(3-Bromofenil)-7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	459.10/ 1.59 (B)
426		7-Metoxi-N-(2-metoxi-4-metil-3-piridinil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	426.22/ 1.16 (B)
427		7-Metoxi-N-(3-metil-2-piridinil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	396.23/ 0.93 (B)

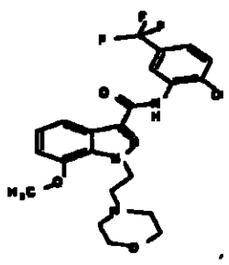
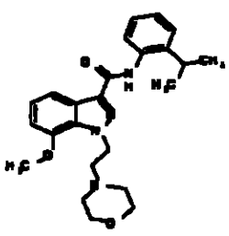
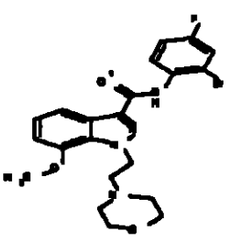
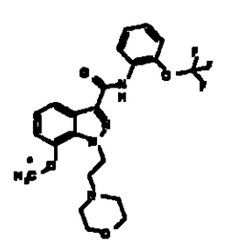
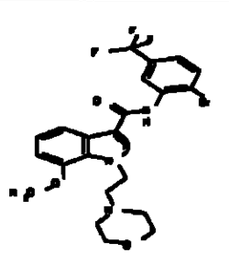
428		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(4-piridinil)-1H-indazol-3-carboxamida	382.22/ 0.97 (B)
429		7-Metoxi-N-[4-(5-metil-2-piridinil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	392.22/ 1.14 (B)
430		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-piridinil)-1H-indazol-3-carboxamida	382.21/ 1.08 (B)
431		Éster metílico de N-[[5-(Acetilamino)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	524.29/ 1.17 (C)
432		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-5-[(metilsulfonil)amino]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	560.31/ 1.14 (C)

259 260

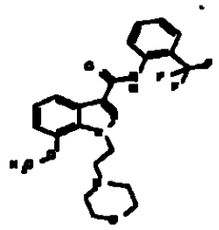
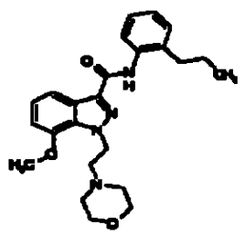
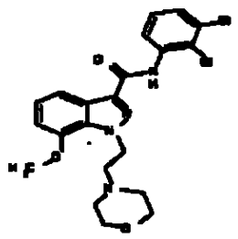
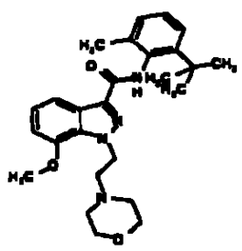
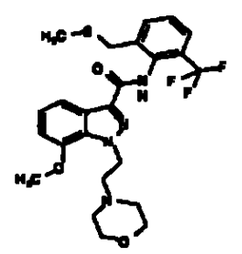
433		Éster metílico de N-[[5-Amino-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	482.32/ 0.93 (C)
434		N-(5-Cloro-2-metoxifenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	445.30/ 1.51 (C)
435		N-(2-Cloro-5-metilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	429.26/ 1.49 (C)
436		N-(2,5-Diclorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	449.25/ 1.57 (C)
437		N-(3-Etilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.32/ 1.42 (C)

438		N-(2-Clorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	415.24/ 1.37 (C)
439		N-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	467.35/ 1.34 (C)
440		N-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	399.30/ 1.27 (C)
441		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[3-trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	465.35/ 1.50 (C)
442		7-Metoxi-N-[2-metil-6-(1-metiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.38/ 1.33 (C)

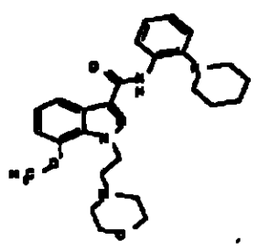
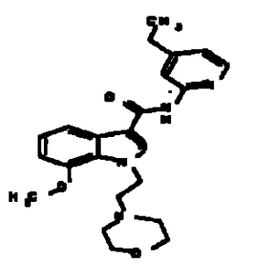
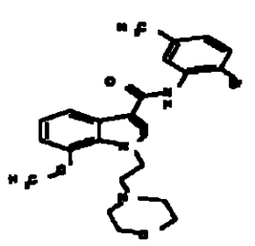
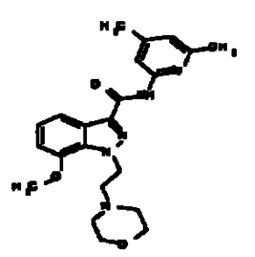
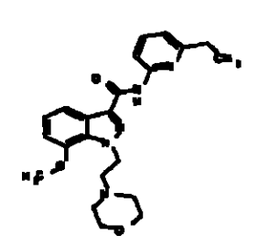
261 : 262

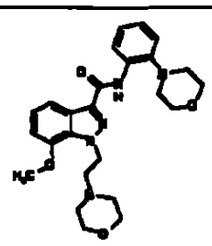
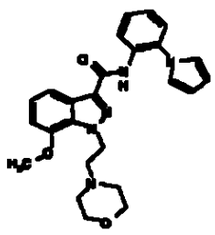
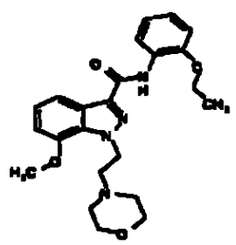
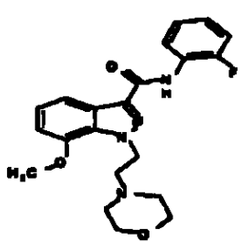
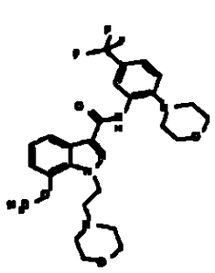
443		N-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	483.31/ 1.59 (C)
444		7-Metoxi-N-[2-(1-metiletil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	423.34/ 1.34 (C)
445		N-(2-Bromo-4-fluorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	477.27/ 1.39 (C)
446		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	465.32/ 1.43 (C)
447		N-[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	529.17/ 1.63 (C)

262

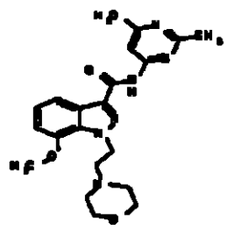
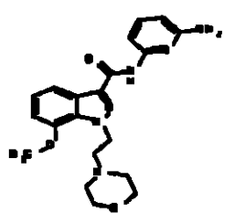
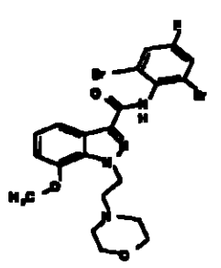
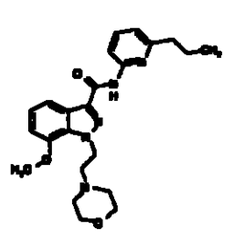
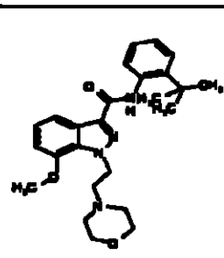
448		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	449.28/ 1.35 (C)
449		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(2-propilfenil)-1H-indazol-3-carboxamida	423.30/ 1.39 (C)
450		N-(2,3-Diclorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	449.19/ 1.53 (C)
451		N-[2-(1,1-Dimetiletil)-6-metilfenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	451.36/ 1.38 min, C
452		7-Metoxi-N-[2-[(metiltio)metil]-6-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	509.24/ 1.28 (C)

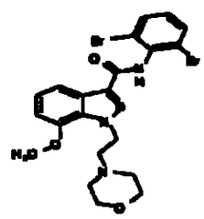
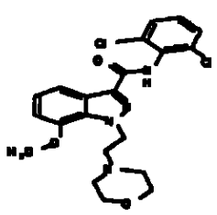
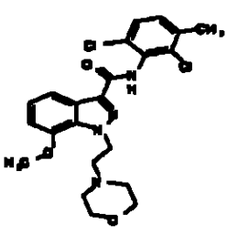
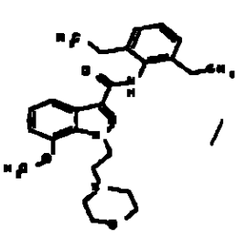
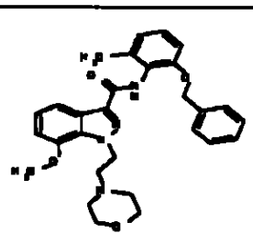
263

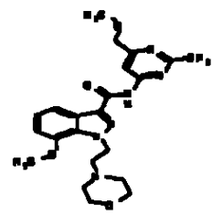
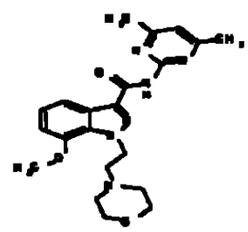
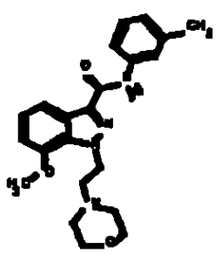
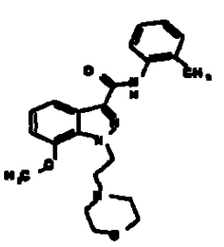
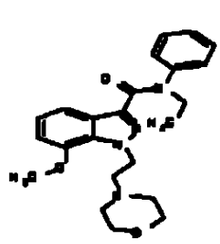
453		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(1-piperidinil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	464.36/ 1.31 (C)
454		N-(4-Etil-2-piridinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	410.26/ 1.09 (C)
455		N-(2-Bromo-5-metilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	475.21/ 1.52 (C)
456		N-(4,6-Dimetil-2-piridinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	410.26/ 1.07 (C)
457		N-(6-Etil-2-piridinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	410.23/ 1.31 (B)

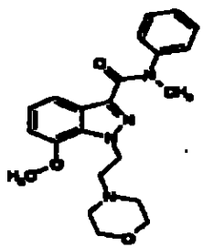
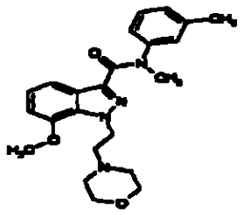
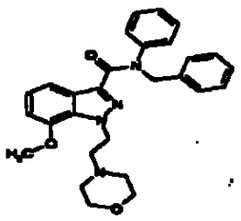
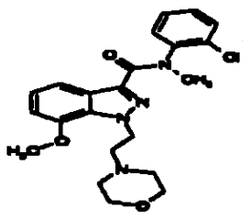
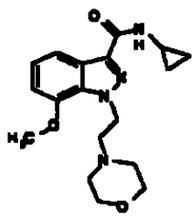
458		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(4-morfolinil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	466.27/ 1.52 (B)
459		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(1H-pirrol-1-il)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	446.23/ 1.55 (B)
460		N-(2-Etoxifenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.23/ 1.54 (B)
461		N-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	399.21/ 1.37 (B)
462		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(4-morfolinil)-5-(trifluorometil)fenil]-1H-indazol-3-carboxamida	534.22/ 1.72 (B)

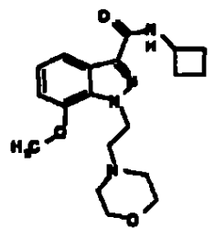
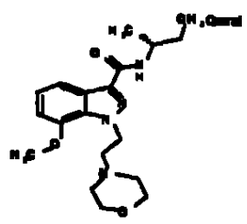
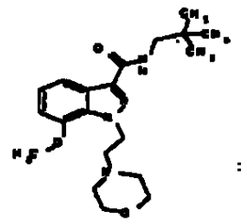
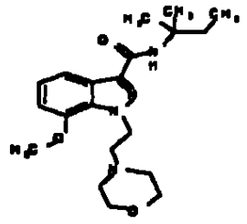
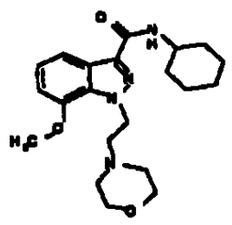
265

463		N-(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	411.23/ 1.08 (B)
464		N-(6-Amino-2-piridinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	397.28/ 1.06 (B)
465		N-(2,6-Dibromo-4-fluorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	557.11/ 1.24 (C)
466		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(6-propil-2-piridinil)-1H-indazol-3-carboxamida	424.29/ 1.30 (C)
467		N-[2-(1,1-Dimetiletil)fenil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.32/ 1.40 (C)

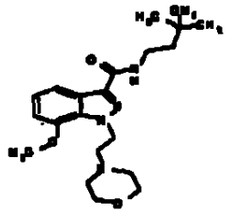
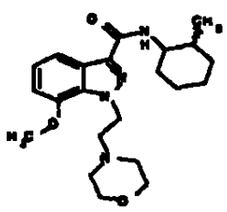
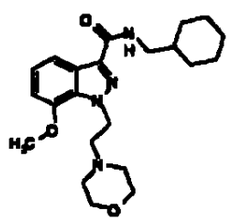
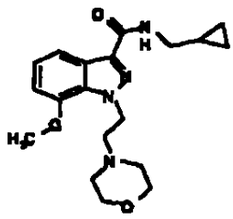
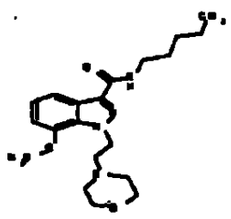
468		N-(2,6-Dibromofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	539.08/ 1.17 (C)
469		N-(2,6-Diclorofenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	449.18/ 1.15 (C)
470		N-(2,6-Dicloro-3-metilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	463.21/ 1.26 (C)
471		N-(2,6-Dietilfenil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	437.30/ 1.31 (C)
472		7-Metoxi-N-[2-metil-6-(fenilmetoxi)fenil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	501.30/ 1.40 (C)

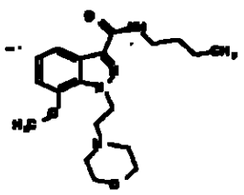
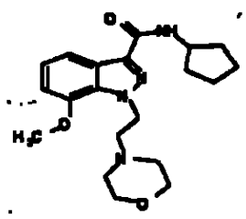
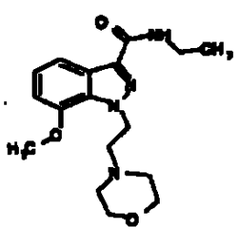
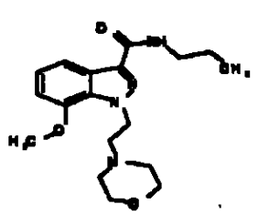
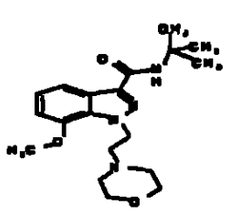
473		7-Metoxi-N-[6-(metoximetil)-2-metil-4-pirimidinil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	441.28/ 1.16 (C)
474		N-(4,6-Dimetil-2-pirimidinil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	411.26/ 1.04 (C)
475		7-Metoxi-N-(3-metilfenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	395.28/ 1.33 (C)
476		7-Metoxi-N-(2-metilfenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	395.27/ 1.20 (C)
477		N-Etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida	409.27/ 1.20 (C)

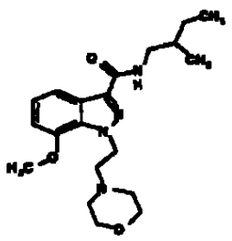
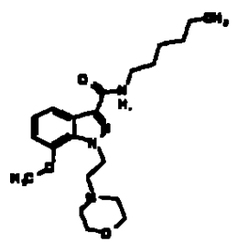
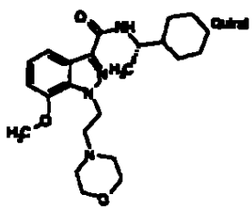
478		7-Metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-fenil-1H-indazol-3-carboxamida	395.33/ 1.11 (C)
479		7-Metoxi-N-metil-N-(3-metilfenil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	409.33/ 1.22 (C)
480		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-fenil-N-(fenilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida	471.41/ 1.42 (C)
481		N-(2-Clorofenil)-7-metoxi-N-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	429.28/ 1.22 (C)
482		N-Ciclopropil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	359.23/ 1.58 (A)

483		N-Ciclobutil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	361.25/ 1.89 (A)
484		7-Metoxi-N-[(1R)-1-metilpropil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	375.29/ 1.94 (A)
485		N-(2,2-Dimetilpropil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	375.29/ 3.23 (A)
486		N-(1,1-Dimetilpropil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	375.30/ 2.24 (A)
487		N-Ciclohexil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	389.28/ 2.33 (A)

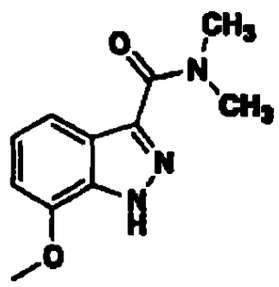
277
270

488		N-(3,3-Dimetilbutil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	389.28/ 2.24 (A)
489		7-Metoxi-N-(2-metilciclohexil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	401.28/ 2.46 (A)
490		N-(Ciclohexilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	425.27/ 2.59 (A)
491		N-(Ciclopropilmetil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	375.28/ 1.87 (A)
492		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-pentil-1H-indazol-3-carboxamida	361.26/ 2.38 (A)

493		N-Butil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	347.23/ 2.08 (A)
494		N-(ciclopentil)-7-metoxy-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	373.00/ 2.07 (A)
495		N-Etil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	333.20/ 1.52 (A)
496		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	347.23/ 1.77 (A)
497		N-(1,1-Dimetiletil)-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	361.27/ 2.03 (A)

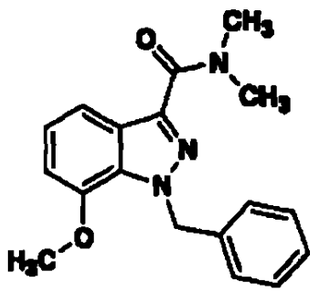
498		7-Metoxi-N-(2-metilbutil)-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	357.29/ 2.27 (A)
499		N-Hexil-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	389.28/ 2.66 (A)
500		N-[(1S)-1-Ciclohexiletil]-7-metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida	415.31/ 2.70 (A)

Ejemplo 501



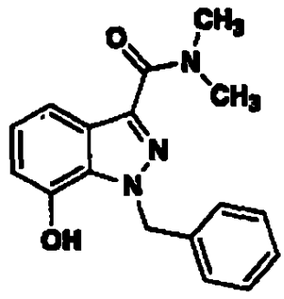
El compuesto anterior se preparó siguiendo los procedimientos descritos previamente.

Ejemplo 502



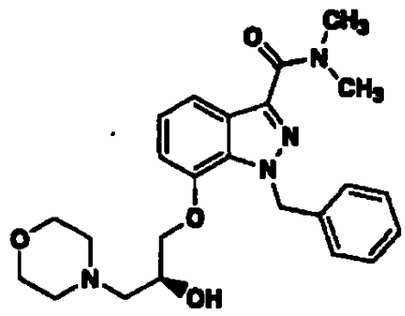
A una suspensión del Ejemplo 501 (0.5 gramos, 2.28 milimoles) en CH_3CN (5 mililitros) se adicionaron K_2CO_3 (0.945 gramos, 6.85 milimoles) y bromuro de bencilo (285 µlitros, 2.39 milimoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adicionó CH_2Cl_2 (30 mililitros) y la mezcla se filtró. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se cristalizó en Et_2O/Hexano para dar el compuesto del Ejemplo 502 como un producto puro (610 miligramos, 86.6%). Tiempo de retención de HPLC: 3.247 minutos (A).

Ejemplo 503



Al compuesto del Ejemplo 502 (1.42 gramos, 4.59 milimoles) disuelto en CH_2Cl_2 (30 mililitros) se adicionó lentamente BBr_3 (20 mililitros, solución 1M en CH_2Cl_2) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se adicionó lentamente a una mezcla, agitada, de agua helada y CH_2Cl_2. El pH de la mezcla se ajustó a 3 con NaOH 1N, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2 y luego se secó sobre $MgSO_4$. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con CH_2Cl_2 seguido de 20% de EtOAc/CH_2Cl_2 para dar 592 miligramos (43.7%) del compuesto anterior. Tiempo de retención de HPLC: 2.883 min (A).

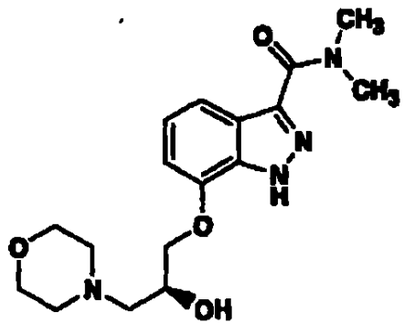
Ejemplo 504



Al compuesto del Ejemplo 503 (787 miligramos, 2.67 milimoles) disuelto en EtOH (30 mililitros) se adicionó K_2CO_3 (9.2 gramos, 66.6 milimoles) seguido de una adición por porciones de (R)-(-)-epiclorohidrina (4.2 mililitros, 53.4 milimoles) a temperatura ambiente durante un periodo de 3 horas. A la reacción se adicionó CH_2Cl_2 y la mezcla se filtró. El solvente se retiró *in vacuo* y el residuo se disolvió en THF (4 mililitros) seguido de la adición de morfolina (4 mililitros). La mezcla de reacción se calentó después hasta 60 °C. Una vez hecho esto, la reacción se vertió en salmuera saturada y se extrajo dos veces con EtOAc. El EtOAc se secó sobre $MgSO_4$ y luego se retiró el solvente *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc y 2% de MeOH/EtoAc para dar el compuesto anterior (990 miligramos, 84.6%) como un aceite espeso. Tiempo de retención de HPLC:

1.9 minutos (A).

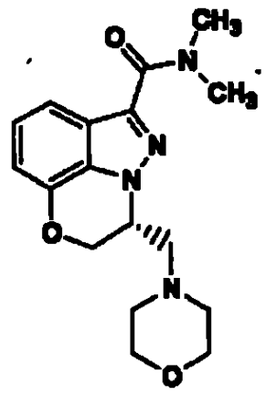
Ejemplo 505



El compuesto del Ejemplo 504 (990 miligramos, 2.26 milimoles) se hidrogenó en MeOH (20 mililitros) y HCl concentrado (2 mililitros) con $Pd(OH)_2/C$ húmedo bajo H_2 a 50 psi, durante 12 horas. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó *in vacuo*. Al residuo se adicionó solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo 4 veces con CH_2Cl_2, se secó sobre $MgSO_4$ y se manipuló en el rotavapor para dar el compuesto anterior (678 miligramos, 86%). Tiempo de retención de HPLC: 1.37 minutos (A).

277

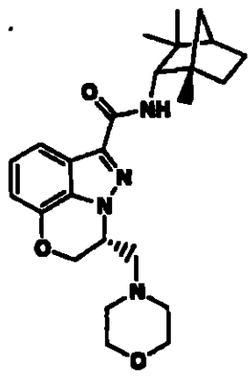
Ejemplo 506



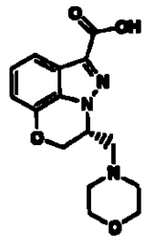
Al Ejemplo 505 (600 miligramos, 1.72 milimoles) disuelto en THF (15 mililitros) enfriado en un baño de hielo, se adicionó $PFen_3$ (994 miligramos, 3.79 milimoles) seguido de DEAD (623 µlitros, 3.96 milimoles). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo dos veces con HCl 1N. La capa de HCl se lavó con EtOAc y luego se neutralizó con NaOH, 1N, se saturó con NaCl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Después del secado con $MgSO_4$, el solvente se eliminó y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seguido de la adición de HCl 4N en dioxano. La sal HCl se filtró con CH_2Cl_2 y se enjuagó para dar el compuesto anterior (43.6 miligramos, 69% como la sal clorhidrato).

Tiempo de retención de HPLC: 1.376 minutos (A).

Ejemplo 507



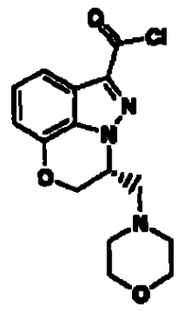
A.



Al Ejemplo 506 (405 miligramos, 1.1 milimoles) en IPA (2 mililitros) se adicionó agua (130 µlitros) y KOH (180 miligramos, 3.2 milimoles). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas y luego se enfrió en hielo, neutralizada con HCl 4N/dioxano y se filtró. El IPA se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2, se

filtró, y el producto se precipitó con hexano para dar 277.5 miligramos, (83%) del compuesto A, anterior. Tiempo de retención de HPLC: 1.48 minutos (A).

B.



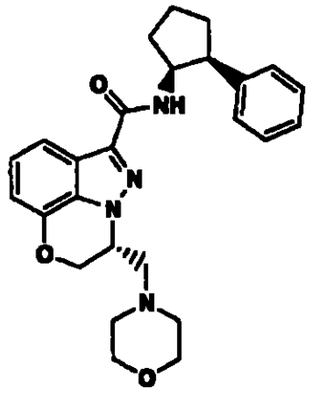
A una suspensión del compuesto de la etapa A (250 miligramos, 0.825 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros) se adicionó cloruro de oxalilo (288 µlitros, 3.3 milimoles) seguido de 1 gota de DMF. La reacción se agitó durante 15 minutos y luego se adicionó Et_2O (40 mililitros) y el producto se filtró para dar 276 miligramos (93.5%) del compuesto B anterior como la sal clorhidrato.

C. **Ejemplo 507**

Al compuesto B (80 miligramos, 0.22 milimoles) en THF (1 mililitro) se adicionó TEA (124

µlitros, 0.89 milimoles) seguido de clorhidrato de fenquilamina (41.7 miligramos, 0.22 milimoles). Una vez hecho ésto, se eliminó el solvente *in vacuo*, se adicionó NaOH 1N y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2. Después del secado sobre $MgSO_4$, el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, con 25% de EtOAc/Hexano para dar el Ejemplo 507 (58.2 miligramos, 60%). MS ($M+H^+$) 439, tiempo de retención: 3.229 minutos (A).

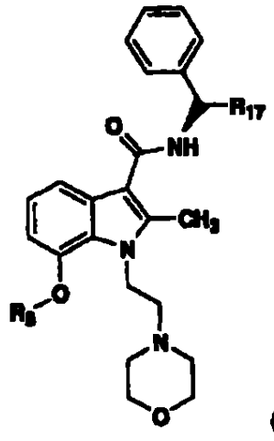
Ejemplo 508



Al ejemplo 507 (50 miligramos, 0.14 milimoles) en THF (1 mililitro) se adicionó TEA (78 µlitros, 0.56 milimoles) seguido de cis-2-fenilciclopentalamina (22.5 miligramos, 0.22 milimoles). Una vez hecho ésto, el solvente se eliminó *in vacuo*, y se

adicionó NaOH 1N y se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2. Después del secado sobre $MgSO_4$, el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre el gel de sílice, con 25% de EtOAc/Hexano para dar el ejemplo 508 (23 miligramos, 37%). MS ($M+H^+$) 447, tiempo de retención: 2.912 minutos (A).

Ejemplos 509-513



(Iq)

Los compuestos de los Ejemplos 509-513, que tienen la fórmula (Iq) en donde R_8 y R_{17} tienen los valores listados en la Tabla 12, se prepararon siguiendo los procedimientos descritos previamente para los ejemplos 202-500.

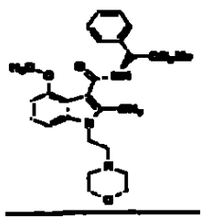
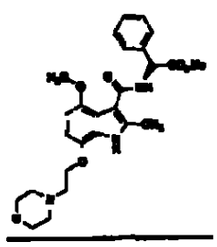
TABLA 12

EJEMPLO NO.	R_6	R_{17}	DATOS MS (M+H)/ tiempo de ret. de HPLC (min.) y condiciones
509	$-(CH_2)_4CH_3$	$-CO_2Me$	536.5/3.83 (A)
510	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CO_2Me$	508.35/3.45 (A)
511	H	$-CO_2Me$	466.4/2.94 (A)
512	$-CH_2CH_3$	$-CO_2Me$	494.4/3.21 (A)
513	$-CH_3$	-CN	447.3/2.84 (A)

Ejemplos 514-515

Los compuestos de los Ejemplos 514-515 se prepararon siguiendo los procedimientos descritos previamente para los Ejemplos 202-500.

TABLA 13

EJEMPLO NO.	ESTRUCTURA	DATOS MS (M+H)/ tiempo de ret. (min.) y condiciones de HPLC
514		480.2/3.20 (A)
515		466.3/289 (A)

REIVINDICACIONES

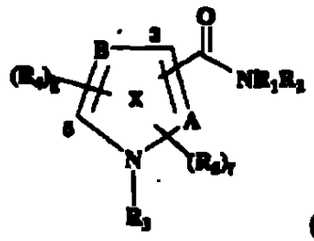
1. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, en el que el compuesto es un modulador de receptores canabinoides.

2. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, que comprende el uso de un modulador del receptor CB2, para bloquear o bloquear substancialmente la activación de las células epititeliales del pulmón, para tratar la enfermedad respiratoria.

3. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona del trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis.

4. El uso de un modulador de receptores canabinoides, para tratar una enfermedad respiratoria o no respiratoria, asociada con la activación de los leucocitos, en un mamífero, que comprende administrar a ese mamífero

una cantidad efectiva de al menos un modulador de receptores canabinoides que tiene la fórmula (I):



(I)

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A y B se seleccionan de carbono y nitrógeno, de manera que el anillo X define un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, en donde, cuando A es nitrógeno, el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ está unido al átomo de carbono en la posición 3 y R_5 no existe; y cuando A es carbono, uno entre el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5 está unido a A y el otro entre $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5 está unido al átomo de carbono de la posición 3; y cuando B es carbono, dos grupos R_4 unidos a B y al átomo de carbono de la posición 5 respectivamente, forman opcionalmente un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, fusionado, que tiene un heteroátomo que es nitrógeno, en donde el arilo o heteroarilo tiene tres o cuatro sustituyentes R_6;

f es 0 ó 1;

g es 1 ó 2;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o alcoxialquilo; o R_2 junto con R_1 o R_5 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o alcoxi; o forma un heterociclo con uno de R_6;

R_4 está unido al átomo de carbono de la posición 5 y opcionalmente B, y en cada caso, independientemente de cada otro R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, $NR_8C(=O)R_9$ y $S(O)_uR_{10}$; o cuando B es carbono, opcionalmente dos grupos R_4 tomados conjuntamente, forman un arilo de seis miembros o heteroarilo que tenga tres o cuatro R_6;

R_5 está unido a A o a un átomo de carbono de la posición 3 y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido,

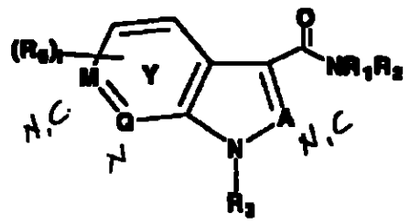
alcoxi, arilo, o heterociclo; o R_5 junto con R_2 forma un heterociclo;

R_6 en cada caso, independientemente de cada otro R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, arilo sustituido, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; y/o un grupo R_6 junto con R_3 forma un heterociclo;

R_8 y R_9, en cada caso, independientemente de cada otro R_8 y R_9, se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo; o R_8 y R_9 conjuntamente forman un heterociclo que tiene de tres a ocho miembros; o R_8 junto con R_{10} forma un heterociclo que tiene de tres a ocho miembros; y

R_{10} en cada caso, independiente de cada otro R_{10}, se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido, o forma un heterociclo con R_8; y u es 0, 1, 2 ó 3.

5. El uso del modulador de receptores canabinoides, de conformidad con la reivindicación 4, en el que el modulador de receptores canabinoides tiene la fórmula:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es nitrógeno o CR_5;

Q es nitrógeno o CR_{6a} y M es carbono o nitrógeno, con la condición de que únicamente uno de M y Q sea nitrógeno;

i es 2 ó 3;

R_1 es (i) hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo o un heterociclo que tiene un heteroátomo de azufre o al menos un heteroátomo entre oxígeno y nitrógeno; o (ii) tomado junto con R_2 forma un heterociclo que está insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina y diazapina;

R_2 es (i) hidrógeno o alquilo inferior o (ii) forma un heterociclo con R_1 que está insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina; o R_2 junto con R_5 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 es hidrógeno, metilo, o $-CHR_{14}-(CH_2)_n-Z$, en la que Z se selecciona de CH_3, CO_2H, amino, aminoalquilo, alquilamida, alcoxi, heterociclo, arilo, o cicloalquilo;

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo; o R_5 junto con R_2 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_6 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo Y y en cada caso, independientemente de cada otra R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, y halógeno, con la condición de que únicamente un R_6 se seleccione de amino y aminoalquilo; y

R_{6a} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, u $O-R_{13}$;

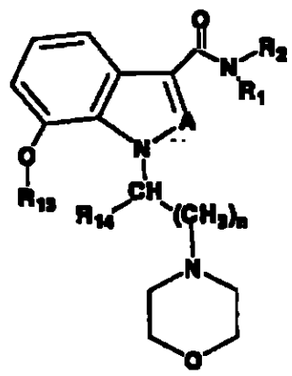
R_{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, o el grupo $-CH_2-$ que se enlaza a R_{14} para formar un anillo de heterociclo de seis miembros;

R_{14} es hidrógeno o cuando R_{13} es $-CH_2-$, un enlace; y

n es 1, 2 ó 3.

290 294

6. El uso del modulador de receptores canabinoides, de conformidad con la reivindicación 4, en el que el modulador de receptores canabinoides tiene la fórmula:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es nitrógeno o CR_5;

R_1 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, o cicloalquilo;

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo;

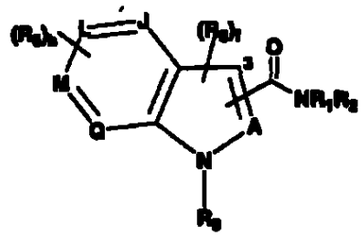
R_{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, o el grupo $-CH_2-$ que se enlaza a R_{14} para formar un anillo de heterociclo de seis miembros;

R_{14} es hidrógeno o cuando R_{13} es $-CH_2-$, un enlace; y

291

n es 1 o 2.

7. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es carbono o nitrógeno; en donde, cuando A es nitrógeno, el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ está unido al átomo de carbono de la posición 3 y R_5 no existe; y cuando A es carbono, uno entre el grupo $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5, está unido a A y el otro entre $-C(=O)NR_1R_2$ y R_5, está unido al átomo de carbono de la posición 3;

Q es nitrógeno o CR_{6a} y J, L, y M son carbono o nitrógeno, con la condición de que únicamente uno de J, L, M y Q sea nitrógeno;

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, y heterociclo, en donde el heterociclo tiene por su heteroátomo o heteroátomos, azufre o al menos

uno entre nitrógeno y oxígeno; o R_2 junto con R_1 forma un heterociclo que está insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina; o R_2 junto con R_5 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclo, o alcoxi, o forma un heterociclo con R_{6a};

R_5 está unido a A o al átomo de carbono de la posición 3 y es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, o heterociclo; o R_5 junto con R_2 forma un heterociclo de cinco a seis miembros;

R_6 en cada caso, independiente de cada otro R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, amino, aminoalquilo, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$, con la condición de que únicamente uno de los grupos R_6 se seleccione de amino y aminoalquilo;

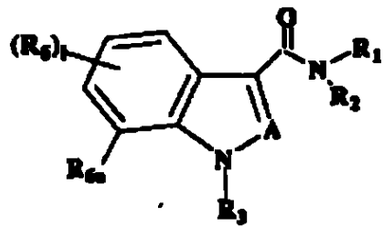
R_{6a} se selecciona de hidrógeno, alquilo,

alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, hidroxi, alcoxi, ciano, halógeno, alquilamida, nitro, $NR_8C(=O)R_9$, $S(O)_uR_{10}$, $-C(=O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-S(O)_2NR_8R_{10}$, $-C(=O)N(R_8)O(R_9)$, $-C(=O)NR_8R_9$, y $-OC(=O)R_{10}$; o forma un heterociclo de seis miembros con R_3;

R_8 y R_9, en cada caso seleccionados independientemente, se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, o heterociclo; o R_8 y R_9 conjuntamente forman un heterociclo de tres a ocho miembros; o R_8 con R_{10} forman un heterociclo de tres a ocho miembros; y

R_{10} en cada caso independiente de cada otro R_{10}, se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido, o forma un heterociclo con R_8; y *u* es 0, 1, 2 o 3.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la fórmula:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es CR_5 o nitrógeno;

R_1 es alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, o heterociclo que tiene como su heteroátomo o heteroátomos azufre o al menos uno entre oxígeno y nitrógeno; o R_1 junto con R_2 forma un heterociclo que está insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina;

R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, o fenilo, o forma un heterociclo con R_1 que está insaturado o se selecciona de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, opcionalmente sustituida, triazaspirodecano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y diazapina; o R_2 junto con R_5 forma un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 es hidrógeno, $-(CH_2)_n-Z$, o $-O-(CH_2)_n-Z$; o R_3

forma un heterociclo de seis miembros con R_{6a};

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo; o R_5 junto con R_2 forman un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_6 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo Y y, en cada caso independiente de cada otro R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, nitro, y halógeno;

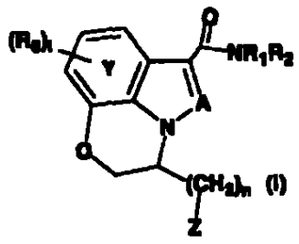
R_{6a} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, o alcoxi, o forma un heterociclo de seis miembros con R_3;

Z es hidrógeno, CO_2H, amino, aminoalquilo, alquilamida, alcoxi, heterociclo, arilo, o cicloalquilo;

i es 3; y

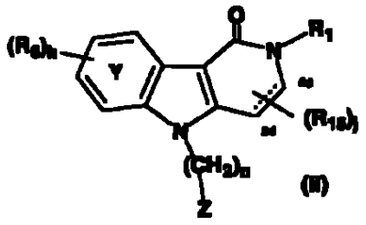
n es 1, 2, 3 ó 4.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene la fórmula (i) o (ii):



(I)

o



(II)

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que

A es CR_5 o nitrógeno;

Z es hidrógeno, alcoxi, amino, aminoalquilo, alquilamida, o heterociclo;

R_1 es alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, cicloalquilo, o arilo;

R_2 es hidrógeno, metilo, etilo, o propilo;

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo;

R_6 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo Y y en cada caso independiente de cada otro R_6, se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, nitro, y halógeno;

R_{15} es hidrógeno, halógeno, alquilo, o ciano; el enlace que enlaza el átomo de carbono de la posición 3d y el átomo de carbono a la posición 4d es un enlace sencillo o doble;

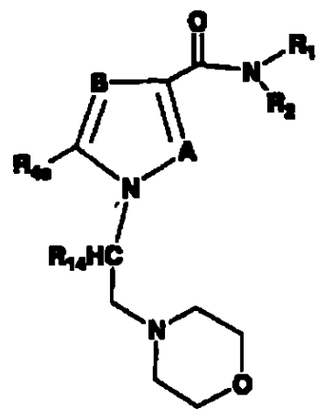
h es 4;

i es 3;

j es 2 ó 4; y

n es 1, 2, ó 3.

10. Un compuesto caracterizado porque tiene la fórmula:



o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A es nitrógeno ó CR_5;

B es nitrógeno o CR_{4b}, con la condición de que A y B no sean ambos nitrógeno;

R_1 es $-CHR_{17}R_{18}$;

R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, o forma un heterociclo de cinco o seis miembros con R_5;

R_{4a} es hidrógeno, alquilo, arilo, u OR_{13};

R_{4b} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, amino, ciano, halógeno, o arilo;

R_5 es hidrógeno, metilo, o etilo, o forma un heterociclo con R_2;

R_{13} es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, bencilo, ó $-CH_2-$ que junto con R_{14} forma un

anillo de heterociclo de seis miembros;

R_{14} es hidrógeno o cuando R_{13} es $-CH_2-$, un enlace enlazado a R_{13};

R_{17} y R_{18} se (i) seleccionan independientemente de hidrógeno y $-(CH_2)_s-(CR_{21}R_{22})_v-(CH_2)_t-W$; ó (ii) R_{17} y R_{18} conjuntamente forman cicloalquilo, arilo, o heterociclo que tiene como su heteroátomo o heteroátomos, azufre, o al menos uno de oxígeno y nitrógeno;

W en cada caso se selecciona de CH_3, alquilamida, aminoalquilo, alquiltio, alcoxi, hidroxi, ciano, $-CO_2R_{19}$, $-C(=O)R_{19}$, $-C(=O)N(R_{19})O(R_{20})$, $-NR_{19}(C=O)R_{20}$, arilo, cicloalquilo, y heterociclo que tiene como su heteroátomo o heteroátomos, azufre o al menos uno entre oxígeno y nitrógeno; y

R_{19} y R_{20} se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, heterocicloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, arilo, y heterociclo;

R_{21} y R_{22} son, independientemente, hidrógeno, alquilo, hidroxi, o hidroxialquilo;

s y *t* son 0, 1 ó 2; y

v es 0 ó 1.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8 ó 10, o una sal farmacéuticamente

299

aceptable del mismo, en el que

R_1 es $-CHR_{17}R_{18}$;

R_2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, o fenilo;

R_{17} y R_{18} (i) independientemente uno del otro son $(CH_2)_s-(CR_{21}R_{22})_v-(CH_2)_t-W$, ó (ii) conjuntamente forman un cicloalquilo o bicicloalquilo de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido con una cantidad de uno a cuatro grupos seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, cicloalquilo, y heteroarilo, o conjuntamente forman naftilo opcionalmente sustituido, tetrahidronaftilo, acenaftilo, dihidroindenilo, pirazolilo, o benzodioxapinilo;

W en cada caso se selecciona de $-CH_3$, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, ciano, $-CO_2H$, $-CO_2$-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(=O)N$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)$_2$, $-C(=O)NH$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-C(=O)NH$(cicloalquilo), $-C(=O)H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-C(=O)N$(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)O(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), $-NH(C=O)-$alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -N(alquilo dd 1 a 4 átomos de carbono)(fenilo), $-NH(C=O)$fenilo, fenilo, imidazol, bifenilo, difenilo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, piridina, pirrolidina, tiofeno, pirazol, imidazol,

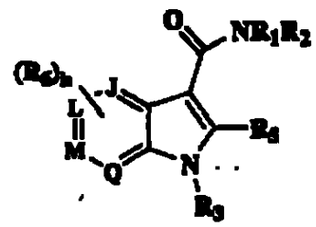
300

tetrazol, oxazol, oxadiazol, y naftilo, en donde el grupo W está opcionalmente sustituido con una cantidad de 1 a 4 alquilos de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ceto, trifluorometilo, amino, acetilamino, heterociclo de cinco o seis miembros, cicloalquilo de tres a ocho miembros, bencilo, o arilo; y

R_{21} y R_{22} son alquilo inferior, hidroxi, o hidroxialquilo.

12. Una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de una enfermedad respiratoria o una enfermedad asociada con la activación de los leucocitos, en un mamífero, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un modulador de receptores canabinoides, de conformidad con las reivindicaciones 7 ó 10, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

13. Un proceso para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, que tiene la fórmula (Ij):

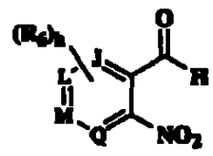


(IJ)

en la que R_2 y R_5 se seleccionan independientemente uno del otro, y cuando Q es CR_{6a}, R_3 y R_{6a} se seleccionan independientemente uno del otro;

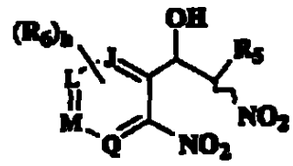
el proceso está caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar el compuesto (7)



(7)

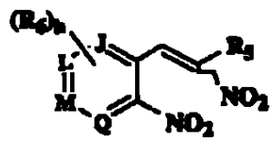
con un nitroalquilo en la presencia de una sal haluro y un éter corona, para formar un compuesto (7a),



(7a) ;

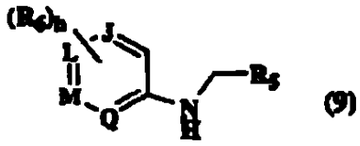
b) hacer reaccionar el compuesto (7a) con

anhídrido acético y un agente que contenga flúor, en la presencia de 18-corona-6 para dar un compuesto (7b),



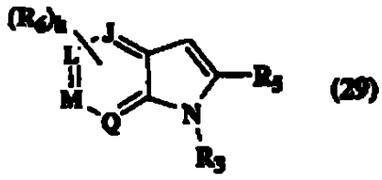
(7b);

c) reducir el compuesto (7b) bajo condiciones de hidrogenación, en un solvente, para proporcionar un compuesto (9),



(9);

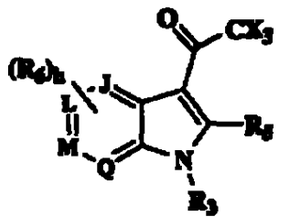
d) tratar el compuesto (9) con un R_3-haluro en la presencia de una base y un solvente, para formar un compuesto (29),



(29)

e) tratar el compuesto (29) con haluro de trialoacetilo, opcionalmente en la presencia de una base y un solvente, para dar un compuesto (30),

303

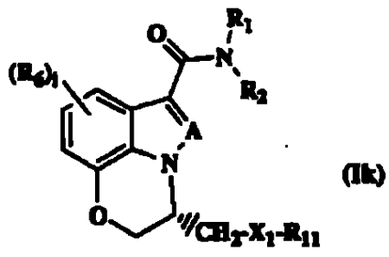


(30),

en donde X es haluro; y

f) tratar el compuesto (30) con una amina, en la presencia de una base, para formar el compuesto de fórmula (Ij).

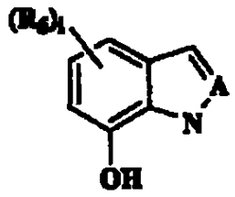
14. Un proceso para producir un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, que tiene la fórmula (Ik):



(Ik)

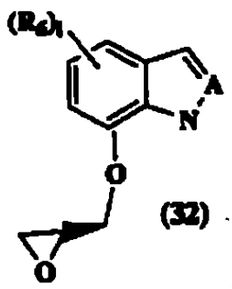
en donde R_2 se selecciona independientemente de R_5, *i* es 3, y X_1-R_{11} es un nucleófilo seleccionado para definir Z, el proceso está caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (31)



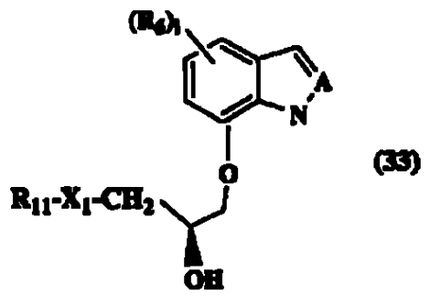
(31)

con (R)-(+)-glicidol bajo condiciones de Mitsunobu para dar un compuesto (32),



(32)

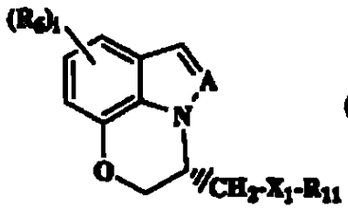
b) hacer reaccionar el compuesto (32) con un nucleófilo R_{11}-X_1 (o R_{11}-X_1-H donde H es hidrógeno) para dar un compuesto (33),



(33)

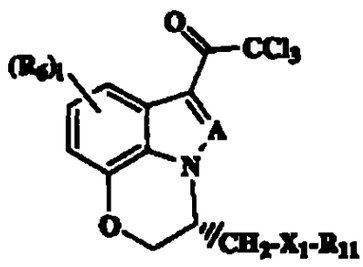
c) hacer reaccionar el compuesto (33) bajo

condiciones de Mitsunobu para dar un compuesto (34),



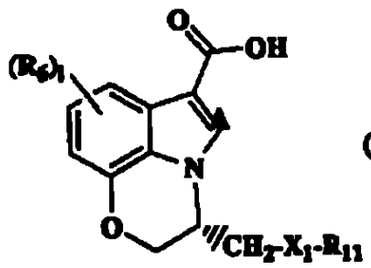
(34)

d) hacer reaccionar el compuesto (34) con haluro de trihaloacetilo, a una temperatura aproximadamente mayor que 40 °C para dar un compuesto (35),



(35)

e) hidrolizar el compuesto (35) bajo condiciones básicas, para dar un compuesto (36),



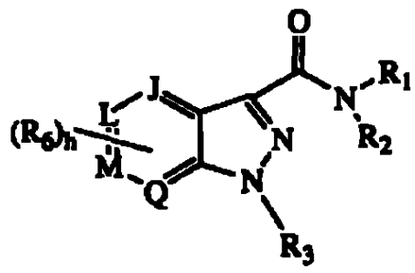
(36)

y

306

f) hacer reaccionar el compuesto (36) con una amina, bajo condiciones de acoplamiento de enlace amida, para dar el compuesto de fórmula (Ik).

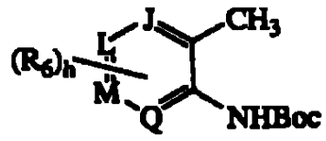
15. Un proceso para producir un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, que tiene la fórmula (In):



(In)

caracterizado porque comprende:

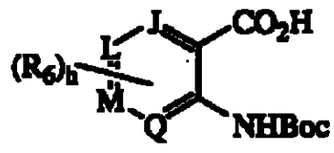
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (37),



(37)

con un alquillitio y dióxido de carbono, para formar un compuesto (38),

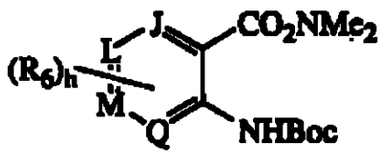
307



(38)

;

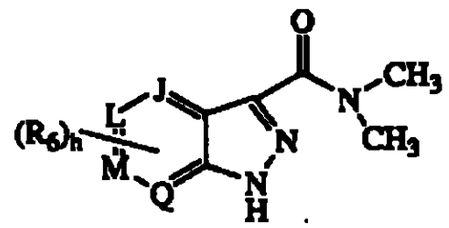
b) hacer reaccionar el compuesto (38) con una dialquilamina bajo condiciones de enlace amida, para formar un compuesto (39)



(39)

;

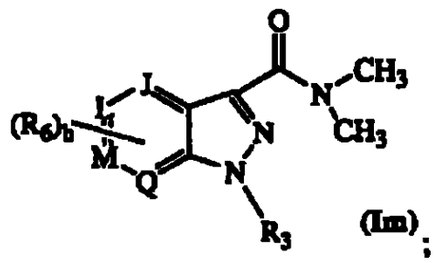
c) tratar el compuesto (39) con un nitrito en ácido acuoso, a una temperatura aproximadamente mayor que 50 ^{0}C para dar un compuesto de fórmula (II),



(II)

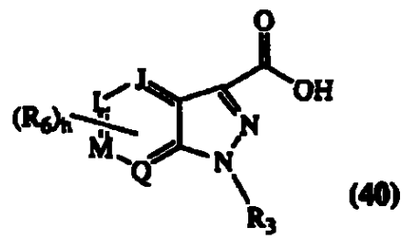
d) tratar el compuesto de fórmula (II) con R_3-X en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula (Im),

308



(Im);

e) hidrolizar el compuesto de fórmula (Im) bajo condiciones básicas acuosas, para producir un compuesto (40),



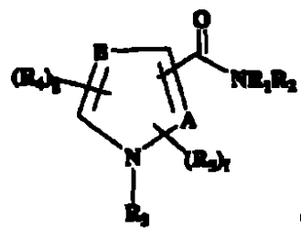
(40)

y

f) hacer reaccionar el compuesto (40) con una amina, bajo condiciones de acoplamiento de enlace amida, para proporcionar el compuesto de fórmula (In).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe el uso de un compuesto para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, en donde el compuesto es un modulador de receptores canabinoides. Los compuestos útiles como moduladores de receptores canabinoides, para el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias, asociadas con la activación de los leucocitos, comprenden compuestos de la fórmula (I),



(I)

en la que A y B son nitrógeno o carbono, con la condición de que únicamente uno de A y B sea nitrógeno; y R_1-R_6 son como se definieron en la especificación, en donde R_2 con R_5 pueden formar un anillo, y/o dos grupos R_4 pueden formar un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, que tenga opcionalmente un sustituyente R_6 que forme un anillo con R_3.

84.129

310

PTO 212983

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 11, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/181,818***
FILING DATE: ***February 11, 2000***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. PHILLIPS
Certifying Officer

2-14-00

PTO xxxx
Approved for use through OMB 0651-00XX
Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number	177.1.001	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
LEFTHERIS	KATERINA		92 RICHMOND DRIVE, SKILLMAN, NJ 08558
ZHAO	RULIN		42 MANLEY ROAD, PENNINGTON, NJ 08534
CHEN	BANG-CHI		28 MARION DRIVE, PLAINSBORO, NJ 08536
KIRNER	PETER		2 SADDLEVIEW LANE, DOYLESTOWN, PA 18901
WU	HONG		315 WHITE PINE CIRCLE, LAWRENCEVILLE, NJ 08648
PANDIT	CHENNAGIRI	R.	31A RELER LANE, SOMERSET, NJ 08873
WROBLESKI	STEVEN		20A WREN SONG ROAD, YARDLEY, PA 19067
CHEN	PING		21 DERBY CHASE COURT, BELLE MEAD, NJ 08502
HYNES, JR.	JOHN		95 DISPATCH DRIVE, WASHINGTON CROSSING, PA 18977
LONGPHRE	MALINDA		82 NASSAU STREET, 3B, PRINCETON, NJ 08540
NORRIS	DEREK	J.	52 MANLEY ROAD, PENNINGTON, NJ 08534
SPERGEL	STEVEN		1807 JERICHO DRIVE, WARRINGTON, PA 18976

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR METHODS OF PREPARATION AND USE IN TREATING RESPIRATORY AND NON-RESPIRATORY DISEASES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Allen R. Kipnes
Watov & Kipnes
P.O. Box 247
Princeton Junction

STATE	New Jersey	ZIP CODE	08520	COUNTRY	USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

[X]	Specification	Number of Pages	95	[ ]	Small Entity Statement
[ ]	Drawing(s)	Number of Sheets	[ ]	[ ]	Other (Specify)

METHOD OF PAYMENT (check one)

[X]	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT	$150.00
[ ]	The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 23-0510		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

Signature _____ Date FEB. 11, 2000

TYPED or PRINTED NAME Allen R. Kluger Registration No. 28,433 (If appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Burden Hour Statement: This form is estimated to take 2 hours to complete. Time will vary depending upon the needs of the individual case. Any comments on the amount of time you are required to complete this form should be sent to the Office of Assistant Quality and Enhancement Division, Patent and Trademark Office, Washington, DC 20231, and to the Office of Information and Regulatory Affairs, Office Management and Budget (Project 0651-0032), Washington, DC 20503. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, DC, 20231.

C:\100\177\1771001.PPTRLTR

313

EXPRESS MAIL CERTIFICATE
DATE February 11, 2000
LABEL NO. EL390264681US
I HEREBY CERTIFY THAT, ON THE DATE INDICATED ABOVE, I DEPOSITED THIS PAPER OR FEE WITH THE U.S. POSTAL SERVICE AND THAT IT WAS ADDRESSED FOR DELIVERY TO THE COMMISSIONER OF PATENTS & TRADEMARKS, WASHINGTON, DC 20231 BY "EXPRESS MAIL POST OFFICE TO ADDRESSEE" SERVICE.
NAME (PRINT) Jill S. Gampton
SIGNATURE

09/502,818 02/11/00

2/16
319

CANNABINOID RECEPTOR MODULATORS, THEIR METHODS OF PREPARATION AND USE IN TREATING RESPIRATORY AND NON-RESPIRATORY DISEASES

Field of the Invention

The present invention relates to cannabinoid receptor modulators including agonists and pharmaceutical compositions thereof, to methods of preparing such compounds and compositions and their use in treating cannabinoid receptor-mediated respiratory and non-respiratory diseases.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Background of the Invention

Delta-9 THC, the principle active component of marijuana, is a member of a large family of lipophilic compounds that mediate both physiological and psychotropic effects including immunosuppression, analgesia, anti-inflammatory effects, reduction of emesis and relief of intraocular pressure. Cannabinoids work through selective binding to the cannabinoid (CB1 and CB2) G-protein coupled receptor family. Two subtypes of cannabinoid receptor have been cloned including CB1 (L.A. Matsuda, S.J. Lolait, et al. Nature (1990) Vol. 346, 561-564.) and CB2 (S. Munro, K. Thomas, M. Abi-Shaar Nature (1993) Vol. 365 61-65.) The CB1 receptor is mainly found in the central nervous system while the CB2 receptor is primarily distributed in the periphery including cells comprising the immune system.

Compounds that bind to the cannabinoid G-protein receptors are disclosed in European Patent Document Nos. EP 0570920 and EP 0444451; International Publications Nos. WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, and WO 9412466; U.S. Patent Nos. 4,371,720, U.S. 5,081,122, U.S. 5,292,736, and U.S. 5,013,387; and French Patent No. FR 2735774, each of which is incorporated hereby by reference.

WO 02/18318 PCT/US01/27120

Summary of the Invention

The present invention is generally directed to the use of cannabinoid receptor modulators including agonists in the treatment in the treatment of respiratory diseases and to a select group of such compounds for the treatment of a variety of non-respiratory diseases including, but not limited to, leukocyte mediated diseases. Methods of preparation of intermediates and select cannabinoid receptor modulators are also disclosed as well as pharmaceutical compositions useful for such purposes.

In one aspect of the present invention there is provided a method of treating respiratory disease in a warm blooded animal comprising administering to said warm blooded animal a respiratory disease treating effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator. The subject cannabinoid receptor modulator may be used alone or in combination with known respiratory disease treating compounds and compositions containing the same.

In a further aspect of the present invention there is provided a method of treating non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases in a warm blooded animal comprising administering to said warm blooded animal a non-respiratory cannabinoid receptor-mediated disease treating effective amount of at least one compound of Formula 1 as hereinafter defined with preferred compounds being encompassed by Formulas 1a and 1b as hereinafter defined.

In a still further aspect of the present invention, select cannabinoid receptor modulators and intermediates employed to make the same are produced in novel methods of preparation.

Detailed Description Of The Invention

Cannabinoid receptor modulators in accordance with the present invention are employed, typically in the form of a pharmaceutical composition including a pharmaceutically acceptable carrier for the treatment of respiratory disease. The compounds employed for this purpose are typically administered in an amount from about 0.1 to 100 mg/kg/day. The

2/7/316

cannabinoid receptor modulators employed in this aspect of the present invention are preferably those that mediate the CB2 receptor.

The pharmaceutical compositions comprising at least one cannabinoid receptor modulator for the treatment of respiratory disease may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

The cannabinoid receptor modulators may be administered by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders: sublingually; buccally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray: topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally such as in the form of suppositories, in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents The present compounds may, for example, be administered in a form suitable for immediate release or extended release. Immediate release or extended release may be achieved by the use of suitable pharmaceutical compositions comprising the present compounds, or, particularly in the case of extended release, by the use of devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps. The present compounds may also be administered in the form of liposomes.

S0181818.021100

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The present compounds may also be delivered through the oral cavity by sublingual and/or buccal administration Molded tablets,

compressed tablets or freeze-dried tablets are exemplary forms which may be used Exemplary compositions include those formulating the present compound(s) with fast dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (avicel) or polyethylene glycols (PEG). Such formulations may also include an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxy propyl cellulose (HPC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxy methyl cellulose (SCMC), maleic anhydride copolymer (e.g., Gantrez), and agents to control release such as polyacrylic copolymer (e.g., Carbopol 934). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions in saline which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid

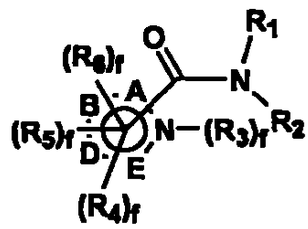
Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquify and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as Plastibase (mineral oil gelled with polyethylene).

318

The effective amount of a compound employed in the present invention may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for an adult human of from about 0.1 to 100 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats and the like, subject to inflammatory, immunological, or respiratory cell-associated disorders

Cannabinoid receptor modulators for use in the treatment of various cannabinoid mediated diseases including non-respiratory diseases are those covered by Formula I. Thus the compounds of Formula I shown below are effective in treating both respiratory and non-respiratory diseases.



Formula I

where

each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A, B, D and E is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

001818.021100

801
319

optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms which may be fused to form a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms,

f is 0 or 1;

any one of R_4, R_5 and R_6, if present, may be at any position in the bicyclic compound;

N is nitrogen;

R_1 and R_2:

(1) are each independently selected from:

(I) hydrogen or R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; and

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_3, R_4, R_5 and R_6 are each independently selected from

(1) hydrogen or R_7;

(2) –OH or $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$;

(4) $-(CH_2)_uSH$, $-(CH_2)_uSR_{10}$, or $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$ where u is independently selected from 0, 1, or 2;

R_7 is selected from alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, heterocyclo, heterocycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino acids and derivatives thereof (including amino acid amides and esters), each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and one or more (preferably, one or two) groups Z_3;

0021818 • 021120

Any two of R_1-R_4 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which carbocyclic or heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_8 and R_9:

(1) are each independently selected from hydrogen, R_7 or $-C(O)R_7$; or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3.

R_{10} is selected from alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and one or more (preferably, one or two) groups Z_3;

Z_1, Z_2 and Z_3 are each independently selected from:

(1) hydrogen or Z_4, where Z_4 is selected from (i) alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl, heterocyclo, or heterocycloalkyl, (ii) a group (i) which may be substituted by one or more of the same or different groups (i); or (iii) a group (i) or (ii) which may be substituted by one or more of the following groups (2) to (19),

(2) -OH or $-OZ_4$;

(3) -SH or $-SZ_4$;

(4) $-C(O)_qH$ or $-C(O)_qZ_4$; where q is independently selected from 0, 1 or 2 including C(O)-OH and $-C(O)_qOZ_4$;

(5) $-SO_3H$; $-S(O)_qZ_4$; or $S(O)_qN(Z_9)Z_4$;

(6) $-C(O)N(R_1)OR_2$

(7) $-C(O)NR_1R_2$

(8) halo;

0018818.021100

(9) cyano;

(10) nitro;

(11) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(12) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$;

(13) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$;

(14) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

(15) oxo;

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalkyl

(18) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached. or

(19) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be $-O-(CH_2)_q-O-$;

Z_4 and Z_5 are each independently selected from:

(1) a single bond;

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; and

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 and Z_{10}:

(1) are each independently selected from hydrogen and Z_6.

(2) Z_7 and Z_8, or Z_8 and Z_{10}, may together be alkylene or alkenylene, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; or

(3) Z_7 or Z_8, together with Z_9, may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; and

Z_{11} and Z_{12} are each independently selected from:

(1) a single bond;

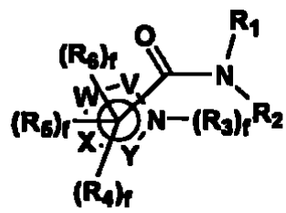
(2) alkylene;

(3) alkenylene; or

(4) alkynylene.

and salts, prodrugs and solvates thereof.

Included among the compounds of Formula 1 of the present invention which may be used in the treatment of respiratory and non-respiratory diseases are those compounds of Formula 1a and 1b shown below.

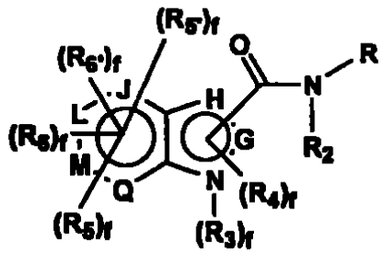


Formula 1a

where

each of V, W, X and Y is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of V, W, X and Y is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above and optionally, any two of R_1-R_6 taken together can form a ring as defined above, and salts, prodrugs and solvates thereof; and



Formula 1b

where each of G, H, J, L, M, and Q is a carbon atom or a nitrogen atom, at least one of G and H is a carbon atom which may be substituted with one or more substituents selected from $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above, $R_{5'}$ and $R_{6'}$ are selected from the same groups as defined for R_5 and R_6, and optionally, any two of R_1-R_6 taken together can form a ring as defined above, and salts, prodrugs and solvates thereof.

The compounds of Formula 1 include their individual enantiomers, diastereomers, and tautomers.

Preferred compounds encompassed by Formula 1 are those compounds wherein.

Each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A, B, D and E is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$,

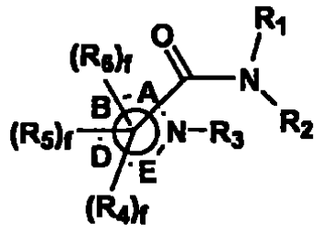
optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms and can be fused to a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms, wherein each of R_3, R_4, R_5 and R_6, if present, may be substituted at any position in the bicyclic compound:

optionally, any two of R_1-R_6 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring

324

Detailed Description of the Invention

As described above, the present invention encompasses amide compounds of the following Formula 1 and salts thereof, for use as CB2 receptor modulator:



Formula 1

where

each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A. B. D and E is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$,

optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms which may be fused to form a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms:

f is 0 or 1;

any one of R_4, R_5 and R_6, if present, may be at any position in the bicyclic compound:

N is nitrogen,

R_1 and R_2:

(1) are each independently:

(I) hydrogen or R_7;

(II) $-Z_4-R_7$, and

(II) $-Z_4-NR_8R_9$, or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1. Z_2, and Z_3 which

EP1181918 • 2110A1

heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3.

R_3, R_4, R_5 and R_6 are each independently selected from:

(1) hydrogen or R_7;

(2) –OH or $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$; and

(4) $-(CH_2)_uSH$, $-(CH_2)_uSR_{10}$, or $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$, where u is independently selected from 0, 1, or 2;

R_7 is selected from alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, heterocyclo, heterocycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino acids and derivatives thereof (including amino acid amides and esters), each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and one or more (preferably, one or two) groups Z_3;

Any two of R_3-R_6 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which carbocyclic or heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_8 and R_9:

(1) are each independently selected from hydrogen, R_7 or $-C(O)R_7$; or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3,

02110081.1810

R_{10} is selected from alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and one or more (preferably, one or two) groups Z_3;

Z_1, Z_2 and Z_3 are each independently selected from:

(1) hydrogen or Z_6, where Z_6 is selected from (i) alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl, heterocyclo, or heterocycloalkyl: (ii) a group (i) which may be substituted by one or more of the same or different groups (i); or (iii) a group (i) or (ii) which may be substituted by one or more of the following groups (2) to (19):

(2) -OH or -OZ_6;

(3) -SH or -SZ_6;

(4) -$C(O)_qH$ or -$C(O)_qZ_6$; where q is independently selected from 0, 1 or 2 including C(O)-OH and-$C(O)_qOZ_6$;

(5) -SO_3H; -$S(O)_qZ_6$; or $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

(6) -$C(O)N(R_1)OR_2$;

(7) -$C(O)NR_1R_2$;

(8) halo;

(9) cyano;

(10) nitro;

(11) -Z_4-NZ_7Z_8;

(12) -Z_4-$N(Z_9)$-Z_5-NZ_7Z_8;

(13) -Z_4-$N(Z_{10})$-Z_5-Z_6;

(14) -Z_4-$N(Z_{10})$-Z_5-H;

(15) oxo;

(16) -O-$C(O)_q$-Z_6;

(17) haloalkyl;

(18) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached; and

(19) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be -O-$(CH_2)_q$-O-;

327

Z_4 and Z_5 are each independently selected from:

(1) a single bond;

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_t-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; and

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$,

Z_7, Z_8, Z_9 and Z_{10}:

(1) are each independently selected from hydrogen or Z_6;

(2) Z_7 and Z_8, or Z_8 and Z_{10}, may together be alkylene or alkenylene, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3, or

(3) Z_7 or Z_8, together with Z_9, may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; and

Z_{11} and Z_{12} are each independently selected from:

(1) a single bond;

(2) alkylene;

(3) alkenylene; or

(4) alkynylene.

Compounds of Formula 1, include their enantiomers, diastereomers, tautomers and

001120' 181 901

pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula 1 and methods of treating CB2-associated disorders using the compounds of formula 1.

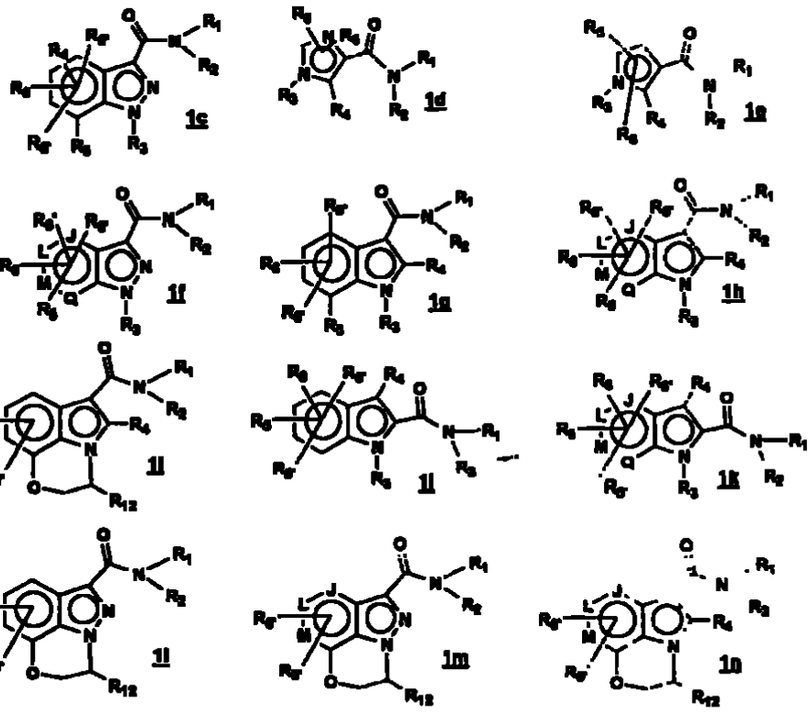
Preferred compounds of the present invention include compounds of formula 1 and salts thereof, wherein;

each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A, B, D and E is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms and can be fused to a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms, wherein each of R_3, R_4, R_5 and R_6 if present may be substituted at any position in the bicyclic compound;

optionally, any two of R_1-R_6 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring,

Particularly preferred compounds of the invention are compounds of Formula 1 represented by the following structures:



Wherein one of J, L, M and Q is nitrogen and the remainder are carbon. each of R_1 and R_{12} are independently selected from C_1-C_4 alkyl-amino such as CH_2CH_2-morpholino. C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl ether; alkylaryl, aryl, alkylheteroaryl, and heteroaryl,

R_4 is selected from hydrogen, methyl, methoxy, ethyl, isopropyl, and phenyl:

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$ are selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, aryloxy, alkylaryloxy, nitrile, cyano, alkylamide, arylamide and halide, or R_5 and R_6 may together form a 6 membered ring containing oxygen and nitrogen which may be substituted with R_{12}: and

R_1 and R_2 are defined as above.

The following are definitions of terms used in this specification The initial definition provided for a group or term herein applies to that group or term throughout the present specification, individually or as part of another group, unless otherwise indicated.

330

The terms "alk" or "alkyl" refer to straight or branched chain hydrocarbon groups having 1 to 12 carbon atoms, preferably 1 to 8 carbon atoms. The expression "lower alkyl" refers to alkyl groups of 1 to 4 carbon atoms

The term "alkenyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 10, preferably 2 to 4, carbon atoms having at least one double bond. Where an alkenyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a double bond.

The term "alkynyl" refers to straight or branched chain hydrocarbon groups of 2 to 10, preferably 2 to 4, carbon atoms having at least one triple bond Where an alkynyl group is bonded to a nitrogen atom, it is preferred that such group not be bonded directly through a carbon bearing a triple bond.

00120'81818DS

The term "alkylene" refers to a straight chain bridge of 1 to 5 carbon atoms connected by single bonds (e.g., $-(CH_2)_x-$ wherein x is 1 to 5), which may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups

The term "alkenylene" refers to a straight chain bridge of 2 to 5 carbon atoms having one or two double bonds that is connected by single bonds and may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups. Exemplary alkenylene groups are -CH=CH-CH=CH-. $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ and $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$

The term "alkynylene" refers to a straight chain bridge of 2 to 5 carbon atoms that has a triple bond therein, is connected by single bonds, and may be substituted with 1 to 3 lower alkyl groups. Exemplary alkynylene groups are $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ and $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

The terms "ar" or "aryl" refer to aromatic cyclic groups, for example 6 membered monocyclic, 10 membered bicyclic or 12 membered tricyclic ring systems, which contain 6 to 14 carbon atoms.

331

Exemplary aryl groups include phenyl, naphthyl, biphenyl and anthracene.

The terms "cycloalkyl" and "cycloalkenyl" refer to cyclic hydrocarbon groups of 3 to 12 carbon atoms.

The terms "halogen" and "halo" refer to fluorine, chlorine, bromine and iodine.

The term "unsaturated ring" includes partially unsaturated and aromatic rings.

The terms "heterocycle", "heterocyclic" or "heterocyclo" refer to fully saturated or unsaturated, including aromatic (i e "heteroaryl") cyclic groups. for example, 4 to 7 membered monocyclic, 7 to 11 membered bicyclic, or 10 to 15 membered tricyclic ring systems, which have at least one heteroatom in at least one carbon atom-containing ring Each ring of the heterocyclic group containing a heteroatom may have 1, 2, 3 or 4 heteroatoms selected from nitrogen atoms, oxygen atoms and/or sulfur atoms, where the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized and the nitrogen heteroatoms may optionally be quaternized. The heterocyclic group may be attached at any heteroatom or carbon atom of the ring or ring system.

Exemplary monocyclic heterocyclic groups include pyrrolidinyl. pyrrolyl. pyrazolyl. oxetanyl, pyrazolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolyl. oxazolidinyl, isoxazolinyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl. isothiazolidinyl, furyl. tetrahydrofuryl, thienyl, oxadiazolyl, piperidinyl, piperazinyl. 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolodinyl, 2-oxoazepinyl, azepinyl, 4-piperidonyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl. _ thiamorpholinyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, 1.3-dioxolane and tetrahydro-1,1-dioxothienyl, triazolyl, triazinyl, and the like.

Exemplary bicyclic heterocyclic groups include indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzothienyl, quinuclidinyl, quinolinyl, tetra-hydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzopyranyl, indolizinyl, benzofuryl, chromonyl, coumarinyl, benzopyranyl.

COPIED'STRATOS

334
332

cinnolinyl, quinoxalinyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridinyl (such as furo[2,3-c]pyridinyl, furo[3,2-b]pyridinyl] or furo[2,3-b]pyridinyl), dihydroisoindolyl, dihydroquinazolinyl (such as 3,4-dihydro-4-oxo-quinazolinyl), tetrahydroquinolinyl and the like.

Exemplary tricyclic heterocyclic groups include carbazolyl, benzidolyl, phenanthrolinyl, acridinyl, phenanthridinyl, xanthenyl and the like.

The term "heteroaryl" refers to aromatic heterocyclic groups.

Exemplary heteroaryl groups include pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, furyl, thienyl, oxadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazolyl, triazinyl, and the like.

Where q is 1 or 2, "-$C(O)_qH$" denotes -C(O)-H or -C(O)-OH. "-$C(O)_qR_4$" or "-$C(O)_qZ_4$" denote, respectively, -C(O)-R_4 or -C(O)-OR_4, or -C(O)-Z_4 or -C(O)-OZ_4; "-O-$C(O)_qR_4$" or "-O-$C(O)_qZ_4$" denote, respectively, -O-C(O)-R_4 or -O-C(O)-OR_4, or -O-C(O)-Z_4 or -O-C(O)-OZ_4; and "-$S(O)_qR_4$" or "-$S(O)_qZ_4$" denote, respectively, -SO-R_4 or -SO_2-R_4, or -SO-Z_4 or -SO_2-Z_4.

Compounds of Formula I include salts, prodrugs and solvates. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic and/or basic salts formed with inorganic and/or organic acids and bases. Zwitterions (internal or inner salts) are included within the term "salt(s)" as used herein (and may be formed, for example, where the R substituents comprise an acid moiety such as a carboxyl group). Also included herein are quaternary ammonium salts such as alkylammonium salts. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are useful, for example, in isolation or purification steps which may be employed during preparation. Salts of the compounds of the formula I may be formed, for example, by reacting a compound I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

333

Exemplary acid addition salts include acetates (such as those formed with acetic acid or trihaloacetic acid, for example, trifluoroacetic acid), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, 2-naphthalenesulfonates, nicotinates, nitrates, oxalates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (such as those formed with sulfuric acid), sulfonates (such as those mentioned herein), tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates, undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts (formed, for example, where the R substituents comprise an acidic moiety such as a carboxyl group) include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, dicyclohexylamines, hydrabamines, N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. The basic nitrogen-containing groups may be quaternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of the Formula I, or a salt and/or solvate thereof. Solvates of the compounds of Formula I are preferably hydrates.

All stereoisomers of the present compounds, such as those which may exist due to asymmetric carbons on the R substituents of the compound of the formula I, including

0121810.0211100

330
339

enantiomeric and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the IUPAC 1974 Recommendations.

The compounds of Formula I are typically employed as part of a pharmaceutical composition including a pharmaceutically acceptable carrier for the treatment of respiratory and non-respiratory diseases. The compounds employed for this purpose are typically administered in an amount of from about 0.1 to 100 mg/kg/day. The compounds of Formula I are especially effective in mediating the CB2 receptor.

001818109.021100

The pharmaceutical composition comprising at least one compound of Formula I may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

The compounds of Formula I may be administered by any suitable means, for example, orally, such as in the form of tablets, capsules, granules or powders; sublingually; bucally; parenterally, such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection or infusion techniques (e.g., as sterile injectable aqueous or non-aqueous solutions or suspensions); nasally such as by inhalation spray; topically, such as in the form of a cream or ointment; or rectally such as in the form of suppositories; in dosage unit formulations containing non-toxic, pharmaceutically acceptable vehicles or diluents. The present compounds may be based for immediate release or extended release by the use of suitable pharmaceutical compositions comprising the present compounds, or, particularly in the case of extended release, by the use of devices such as subcutaneous implants or osmotic pumps. The present compounds may also be administered liposomally.

335

Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The present compounds may also be delivered through the oral cavity by sublingual and/or buccal administration Molded tablets, compressed tablets or freeze-dried tablets are exemplary forms which may be used Exemplary compositions include those formulating the present compound(s) with fast dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (avicel) or polyethylene glycols (PEG) Such formulations may also include an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxy propyl cellulose (HPC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxy methyl cellulose (SCMC), maleic anhydride copolymer (e g . Gantrez), and agents to control release such as polyacrylic copolymer (e g . Carbopol 934) Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

Exemplary compositions for nasal aerosol or inhalation administration include solutions in saline which may contain, for example, benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, and/or other solubilizing or dispersing agents such as those known in the art.

Exemplary compositions for parenteral administration include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, suitable non-toxic, parenterally acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3-butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid

0218048.0211100

336

Exemplary compositions for rectal administration include suppositories which may contain, for example, a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquify and/or dissolve in the rectal cavity to release the drug.

Exemplary compositions for topical administration include a topical carrier such as Plastibase (mineral oil gelled with polyethylene).

The effective amount of a compound of the present invention may be determined by one of ordinary skill in the art, and includes exemplary dosage amounts for an adult human from about 0.1 to 100 mg/kg of body weight of active compound per day, which may be administered in a single dose or in the form of individual divided doses, such as from 1 to 4 times per day. It will be understood that the specific dose level and frequency of dosage for any particular subject may be varied and will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the species, age, body weight, general health, sex and diet of the subject, the mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, and severity of the particular condition. Preferred subjects for treatment include animals, most preferably mammalian species such as humans, and domestic animals such as dogs, cats and the like, subject to leukocyte activation or respiratory cell-associated disorders.

0188818.0211100

Methods of Preparation

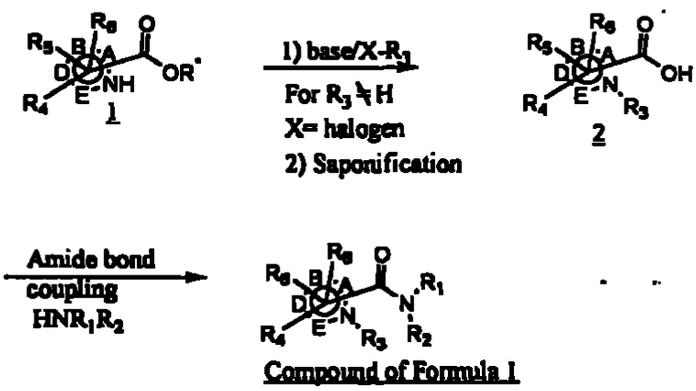
Compounds of Formula 1 may be prepared by reference to the methods illustrated in the following Schemes A through G. As shown therein the end product is a compound having the same structural formula as Formula 1. It will be understood that any compound of Formula 1 may be produced by Scheme A and B by the suitable selection of appropriate groups for each of A, B, D, E and $R_1 - R_6$. Schemes C through G show the preparation of intermediate compounds which are employed in Schemes A and B as starting materials for the preparation of the compounds of Formula 1. Solvents, temperatures, pressures, and other reaction conditions may readily be selected by one of ordinary skill in the art. All documents

cited are incorporated herein by reference in their entirety Starting materials are commercially available or readily prepared by one of ordinary skill in the art Constituents of compounds are as defined herein or elsewhere in the specification or as specifically.

The methods described herein may be carried out with starting materials and/or reagents in solution or alternatively, where appropriate, with one or more starting materials or reagents bound to a solid support (see (1) Thompson, L. A., Ellman, J. A., *Chemical Reviews*, *96*, 555-600 (1996); (2) Terrett, N. K., Gardner, M., Gordon, D. W., Kobylecki, R. J., Steele, J., *Tetrahedron*, *51*, 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gordon, E. M., *Journal of Medicinal Chemistry*, *37*, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gallop, M. A., *Journal of Medicinal Chemistry*, *37*, 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, Lansky, A., Zechel, C., *Angewandte Chemie International Edition in English*, *35*. 2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, Lansky, A., Zechel, C., *Angewandte Chemie*, *108*, 2436-2487 (1996); and (7) Sofia, M. J., *Drugs Discovery Today*, *1*, 27-34 (1996)).

DOT120'9T9T9S

Scheme A



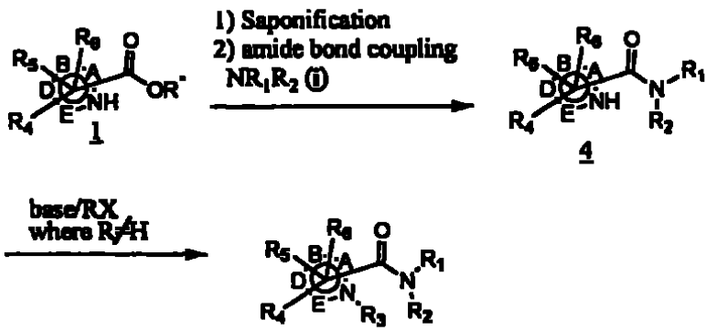
Scheme A illustrates a general method for a Formula I Compound A starting Compound 1 can be treated with a base such as sodium hydride, potassium carbonate, sodium/potassium hexamethyldisilazide, or lithium diisopropylamide (LDA), and an alkylating agent R_1X where

X is a leaving group such as a halogen or a triflate and R_3 is preferably alkyl, arylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkyl, followed by saponification with an aqueous base such as lithium hydroxide to give the Compound 2. R* in the starting Compound 1 is a carboxyl protecting group such as alkyl or arylalkyl. The Compound 2 may be reacted with an amine using reaction conditions well known in the art for peptide bond synthesis (see, for example, Bodanszky and Bodanszky, The Practice of Peptide Chemistry, Springer-Verlag, 1984; Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984) to give a Compound of Formula 1. For example, reagents which activate the carboxyl group of the Compound 2 for reaction with the amine include bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOP chloride), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP reagent), [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium] hexafluorophosphate (HATU), and carbodiimides such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propylcarbodiimide (EDCI) either alone or in combination with a hydroxybenzotriazole. Alternatively, the activated ester intermediate can be isolated and then treated with an appropriate amine in a nonprotic solvent such as tetrahydrofuran (THF) or dimethylformamide (DMF) in the presence of a base, for example, an organic base such as sodium/potassium hexamethyldisilazide, triethylamine, diisopropylethylamine or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), or an inorganic base such as sodium, potassium or cesium carbonate or sodium or potassium hydride. Alternatively, the Compound 2 may be prepared, for example, by reaction with thionyl chloride or oxalyl chloride, followed by subsequent reaction with an amine to provide a compound of Formula 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

339

Scheme B



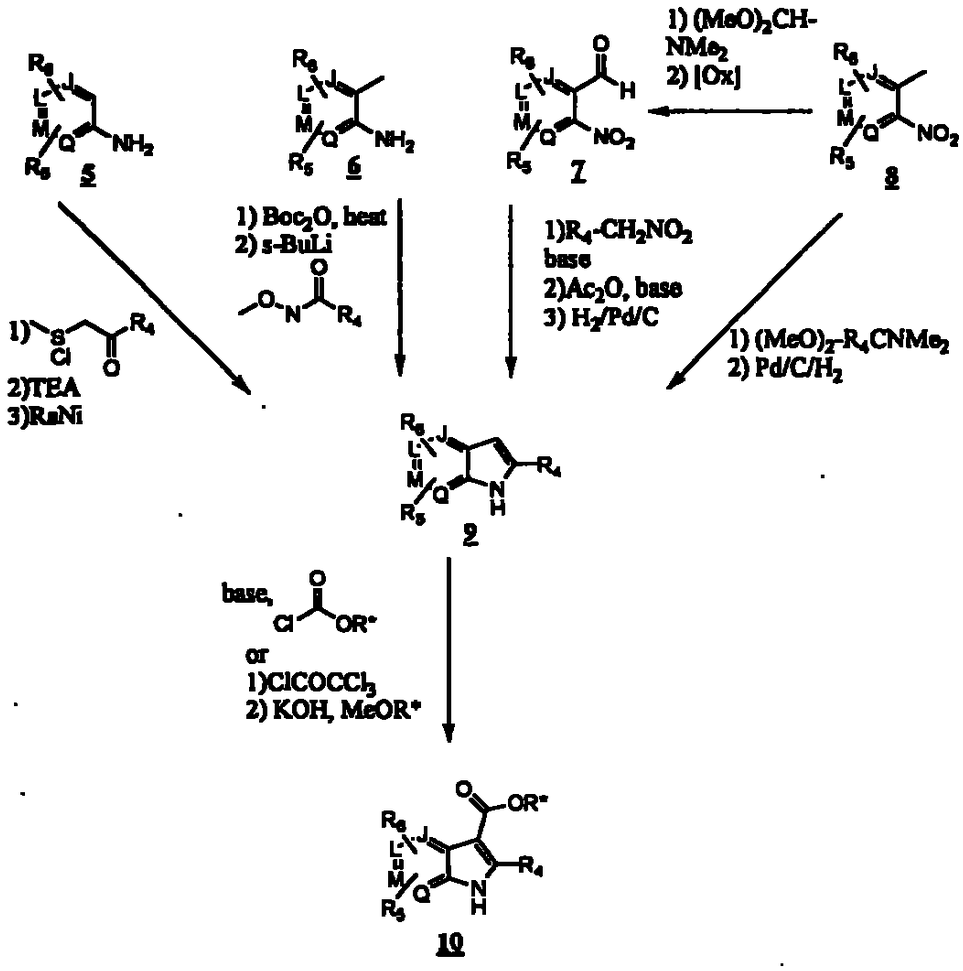
Compound of Formula 1

Alternatively, as shown in Scheme B, the starting Compound 1 can be saponified followed by treatment with an amine under standard amide bond forming conditions (outlined above) to give a Compound 4. Treatment of the Compound 4 with a suitable base and an alkylating agent R_3X (as mentioned above for Scheme A) gives a Compound of Formula 1.

9018189 . 2111 0

0 1120-8181 0

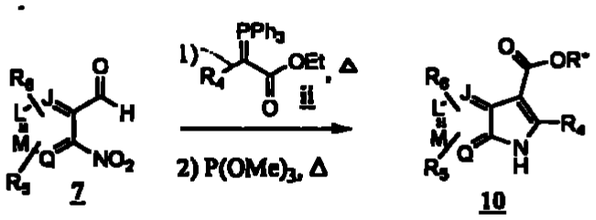
Scheme C



Schemes C and D set forth general methods for the preparation of fused heterocylic intermediate compounds which may be used as starting materials in Scheme A and B The Compound 9 can be prepared from Compound 5 by treatment with beta ketochlorosulfides and a base such as triethyl amine followed by desulfurization using raney nickel (Gassman et al. Journal of the American Chemical Society, 96, 5512-5517 (1974) Alternatively. Compound 9 can be prepared from Compound 6 by treatment with an aniline protecting group such as Boc_2O (t-butyloxy carbonyl) followed by treatment with an organolithium such as sec-BuLi, and an O-Methyl hydroxamate. Alternatively, Compound 9 can be prepared from

Compound 7 by treatment with a nitroalkane followed by acetylation and hydrogenation. Alternatively, Compound 9 can be prepared from Compound 8 by treatment with an alkylamide dimethyl acetal (such as N,N-dimethyl acetamide dimethyl acetal) followed by hydrogenation. Compound 9 can be converted to Compound 10 by treatment with a base such as methyl magnesium bromide and an alkyl chloroformate such as ethyl chloroformate Alternatively, Compound 9 can be converted to Compound 10 by treatment with trichloromethyl acid chloride and base such as collidine followed by conversion to an alkyl ester with an alkoxide (such as KOH) and an alcohol (such as methanol)

Scheme D



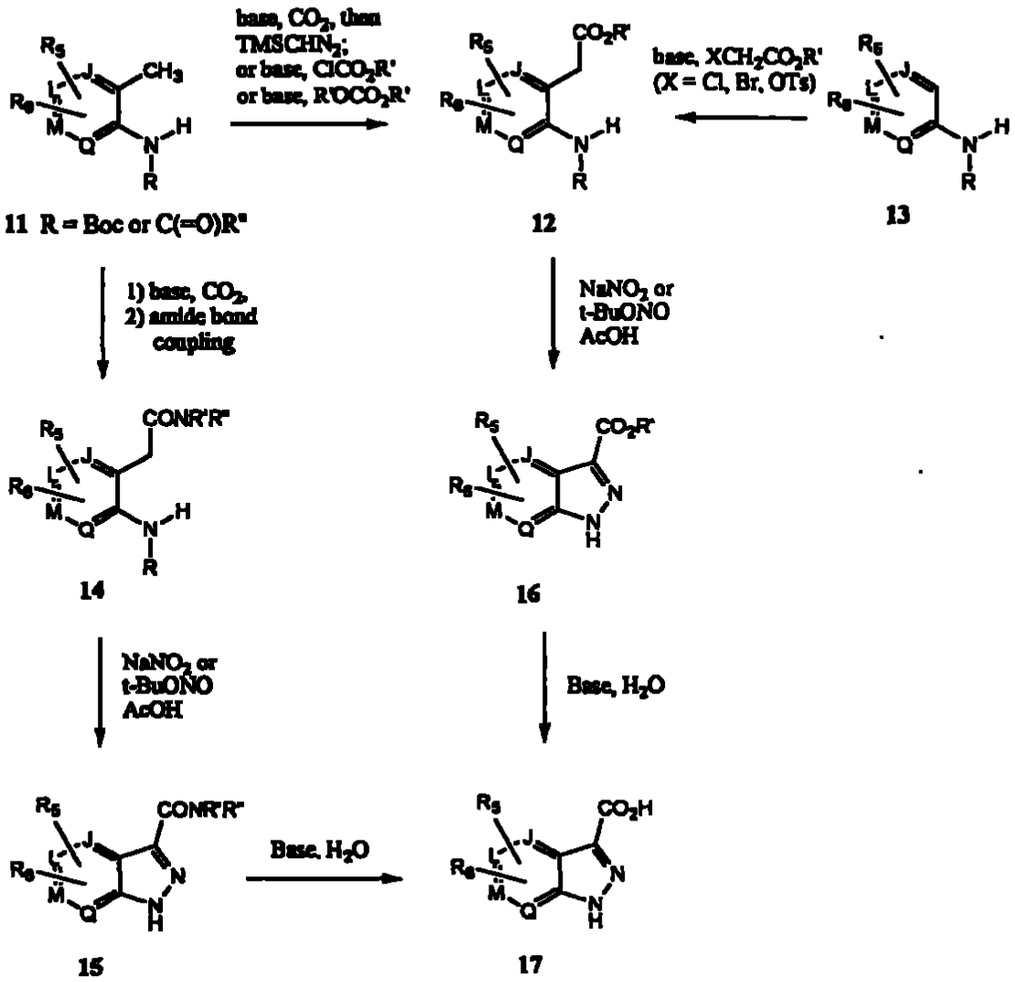
7 10

As shown in Scheme D, Compound 10 can be prepared directly from Compound 7 by treatment with a Wittig reagent such as ii followed by reduction/ cyclization.

Schemes E and F describe the formulation of another class of heterocyclic intermediates. These compounds are formed into Compounds of Formula I in accordance with the methods of Schemes A and B.

344
342

Scheme E



5 As illustrated in Scheme E, Compound 12 can be prepared either from the starting Compound 11 via a one-carbon extension sequence (carboxylation with base and a suitable agent) or from the starting Compound 13 via a two-carbon extension sequence (alkylation with base and a suitable agent). Alternatively, the starting Compound 11 can be converted to Compound 14 via a similar one-carbon extension sequence (carboxylation with base and a suitable agent

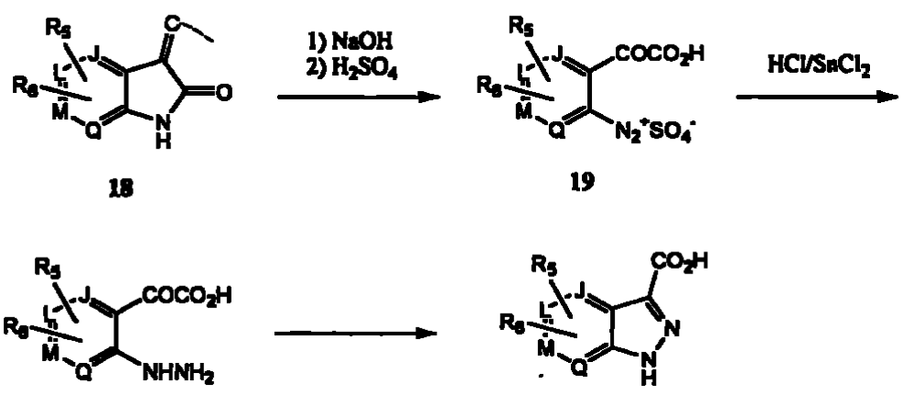
09121918.021100

343

followed by an amide bond coupling). Compound 12 can be treated with a nitroso agent, such as sodium nitrite, or *tert*-butyl nitrite to give Compound 16 whereas Compound 14 can be converted to Compound 15 under the same conditions. Base-catalyzed hydrolysis of either Compound 15 or Compound 16 can provide the intermediate Compound 17.

Alternatively, the intermediate Compound 17 can be prepared according to Scheme F Compound 18 can be converted to Compound 19 by base-catalyzed ring opening followed by diazotization. Reduction to Compound 20 followed by ring closure leads to Compound 17

Scheme F

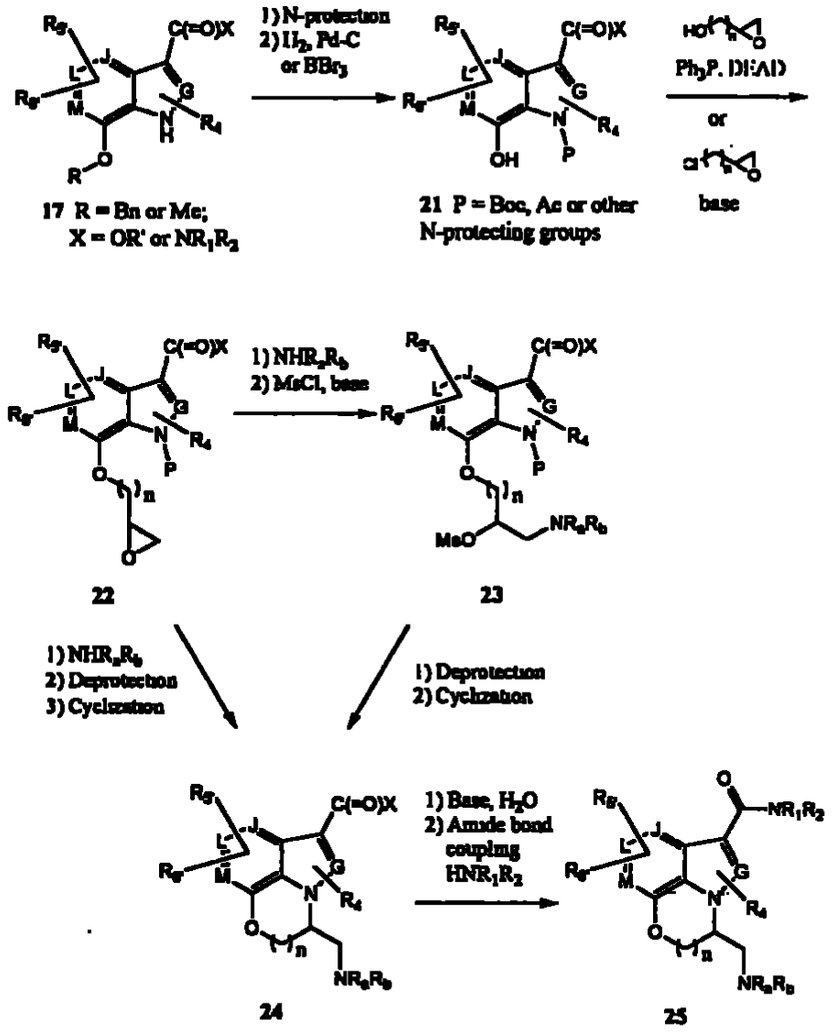


0120 1 18109

Scheme G as shown below shows a method of preparation of a final product designated as Compound 25. The intermediate Compound 17 was N-protected and unmasked (removal of O-benzyl or O-methyl) to give Compound 21. O-alkylation of Compound 21 leads to Compound 22, which, upon treatment with a suitable amine followed by mesylation of alcohol moiety, affords Compound 23 Removal of the N-protecting group of Compound 23 followed by ring closure yields Compound 24. Alternatively, Compound 22 can be converted to Compound 24 via a three-step sequence: a) reaction with a suitable amine, b) removal of N-protecting group; and c) cyclilization under Mitsunobu conditions. Base-catalyzed hydrolysis

of Compound 24 followed by an amide bond coupling reaction with a suitable amine provides Compound 25.

Scheme G



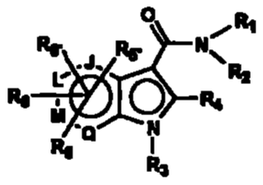
wherein R_a is independently selected from R_1

R_b is independently selected from R_2

345

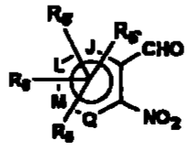
In addition to the methods described above compounds 1f, 1h and 1i may be produced in accordance with the following methods.

The compounds of formula 1h as shown below



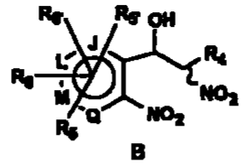
1h

may be produced by reacting a compound of formula A;



A

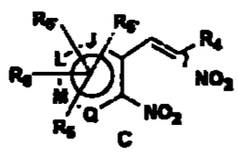
with a nitro alkyl under appropriate conditions such as in the presence of a halide salt (e g potassium fluoride) and a crown ether (e.g. 18-crown-6) to form a resulting compound of formula B:



B

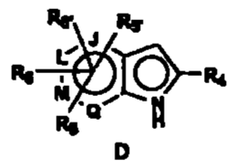
The compound B (alcohol) is converted to a leaving group such as with acetic anhydride in sodium acetate and a fluoride containing agent such as KF in the presence of 18-crown-6 to give a compound of formula C:

346



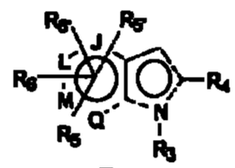
C

The compound of formula C is reduced under standard hydrogenation conditions (e g. H2/ Pd/C) in a suitable solvent such as ethanol/acetic acid/ethyl acetate to provide a compound of formula D:



D

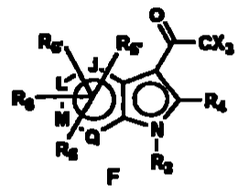
The compound of formula D is treated with R_3-halide in the presence of a base such as sodium hydroxide and a suitable solvent such as dimethyl sulfoxide (DMSO) to form a compound of formula E:



E

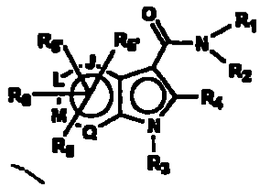
The compound of formula E is treated with trihaloacetyl halide (e.g. the-halide is chloride). In the case where R_3 does not contain a basic substituent a suitable base such as collidine and a suitable solvent such as dichloroethane are necessary to give compounds of formula F In the case where R_3 does contain a basic substituent addition of an external base such as collidine is not required.

D 1120-8181 101



F

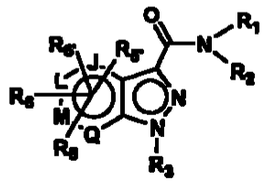
The compound of formula F is treated with an appropriate amine in the presence of a suitable base to form amides of formula 1h.



1h

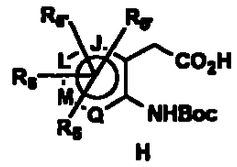
Alternatively, the compounds of formula F can be hydrolyzed to the carboxylate using a base such as sodium hydroxide followed by utilizing standard amide bond coupling methods known in the art to form compounds of formula 1h.

The present invention also describes a novel route for the preparation of compounds of formula 1f as shown below;



1f

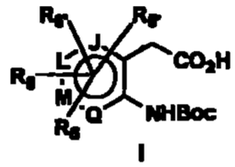
the method comprises reacting a compound of formula H;



H

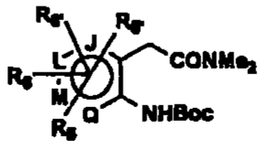
348

with an alkyl lithium and carbon dioxide to form a compound of formula I:



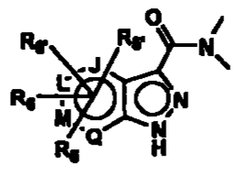
I

The compound of formula I is reacted with a dialkyl amine under standard amide bond conditions (such as EDCI, HOBt) to form a compound of formula J;



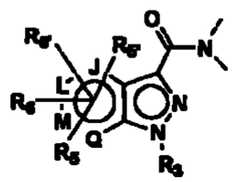
J

The compound of formula J is treated with a nitrite such as $NaNO_2$ in aqueous acid (such as acetic acid) at elevated temperatures (preferably from about 50 to 140°C) to give a compound of formula K;



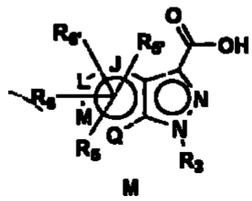
K

The compound of formula K is treated with R_5-halide in the presence of a base such as sodium hydride to give a compound of formula L;



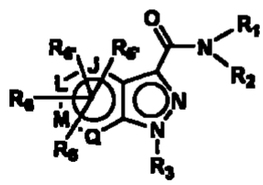
L

The compound of formula L is hydrolyzed under aqueous basic conditions to form a compound of formula M;



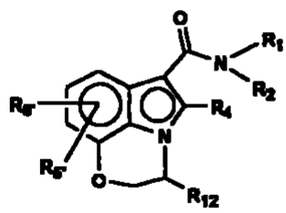
M

The compound of formula M is coupled to an amine under standard amide bond coupling conditions (e.g. EDC/HOBt or acid chloride) to provide compounds of formula If:



If

The present invention also encompasses a novel method of preparing compounds of formula Ii as shown below:



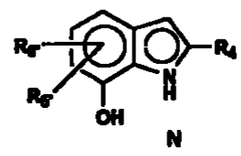
Ii

where R_{12} = CH_2-X_1-R_{11}

601 18818.02110D

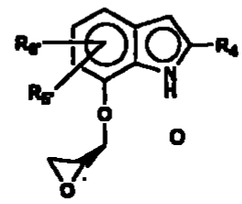
350

the method comprises subjecting a compound of formula N;



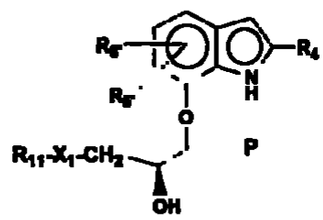
N

to alkylation [e.g. with (R)-(+)-glycidol under standard Mitsunobu conditions (DEAD, Ph_3P)] to give a compound of formula O. Alternatively, a compound of formula N can react with (R)-(-)-epichalohydrin in base to give a compound of formula O;



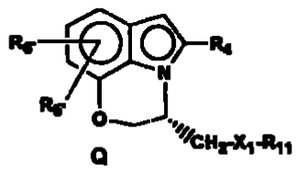
O

The compound of formula O undergoes ring opening in the presence of a nucleophile R_{11}-X_1 (or R_{11}-X_1–H where H is hydrogen) wherein R_{11} is selected from the same groups as R_7 and X_1 (or X_1–H) is any nucleophile which can ring open an epoxide including, but not limited to alcohols, amines, thiols, azides and carbon nucleophiles to give a compound of formula P;



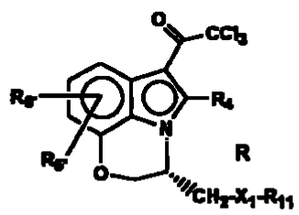
P

The compound of formula P can undergo cyclization under Mitsunobu conditions (DEAD, PPh_3) to give a compound of formula Q. Alternatively, a compound of formula P can be treated with a sulfonyl halide to provide a sulfonate which can cyclize to form a compound of formula Q;



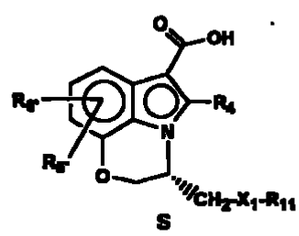
Q

The compound of formula Q can be treated with trihaloacetyl halide (e.g trichloroacetyl chloride) under elevated temperatures (preferably from about 40 to 120°C) to give a compound of formula R;



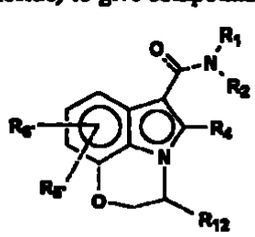
R

The compound of formula R can be hydrolyzed under basic conditions to give a compound of formula S;



S

The compound of formula S can be coupled to an amine using standard amide bond coupling techniques (EDC/HOBt or acid chloride) to give compounds of formula Ii;



Ii

352

Utility

Modulators to the cannabinoid receptors in general have been found by Applicants herein to be effective for treating respiratory diseases while a select group of such cannabinoid receptor modulators especially those which modulate the peripheral cannabinoid also have been found useful for treating non-respiratory diseases.

Respiratory diseases for which cannabinoid receptor modulators are useful include but are not limited to chronic pulmonary obstructive disorder, emphysema, asthma and bronchitis Exemplary non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases include transplant rejection, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, lupus, graft v host disease, T-cell mediated hypersensitivity disease, psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, Guillain-Barre syndrome, cancer, contact dermatitis, allergic rhinitis and ischemic or reperfusion injury.

The compounds employed in the present invention for treatment of respiratory or non-respiratory diseases stimulate inhibitory pathways in cells, particularly in leukocytes, lung epithelial cells or both and are thus useful in the treatment of such diseases, including prevention and therapy.

"Leukocyte activation" is defined herein as any or all of cell proliferation, cytokine production, adhesion protein expression and production of inflammatory mediators. "Epithelial cell activation" is defined herein as the production of any or all of mucins, cytokines, chemokines and adhesion protein expression.

For example, CB2 receptor modulators are of value in the treatment of a number of diseases mentioned above (for example, the treatment of inflammatory diseases), since CB2 receptor modulators prevent monocyte/macrophage activation and the release of inflammatory cytokines. The treatment of leukocyte mediated diseases is one particularly preferred embodiment of the present invention through the employment of the compounds of Formula I Compounds which selectively inhibit leukocyte activation and proliferation are preferred.

WO 2004/016801 PCT/US2003/025210

353

In addition, CB receptor modulators are of value in the treatment of respiratory disorders. Such compounds block the activation of lung epithelial cells by moeties such as allergic agents, inflammatory cytokines or smoke, thereby limiting release of mucin, cytokines and chemokines. Another preferred embodiment of the present invention are compounds that selectively inhibit lung epithelial cell activation.

The present invention thus provides methods for the treatment of disorders as discussed above comprising the step of administering to a subject in need thereof of at least one cannabinoid receptor modulator for the treatment of respiratory disease or compounds of the formula I for the treatment of non-respiratory diseases. Other therapeutic agents such as those described below may be employed with the compounds of the present invention. In the methods of the present invention, such other therapeutic agent(s) may be administered prior to, simultaneously with or following the administration of the compound(s) of the present invention.

Exemplary of such other therapeutic agents which may be used in combination with cannabinoid receptor modulators include the following: cyclosporins (e g . cyclosporin A). CTLA4-Ig, antibodies such as anti-ICAM-3, anti-IL-2 receptor (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, monoclonal antibody OKT3. agents blocking the interaction between CD40 and gp39, such as antibodies specific for CD40 and/or gp39 (i.e., CD154), fusion proteins constructed from CD40 and gp39 (CD40Ig and CD8gp39), inhibitors, such as nuclear translocation inhibitors, of NF-kappa B function, such as deoxyspergualin (DSG), non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen. steroids such as prednisone or dexamethasone, gold compounds, antiproliferative agents such as methotrexate, FK506 (tacrolimus, Prograf), mycophenolate mofetil. cytotoxic drugs such as azathiprine and cyclophosphamide, TNF-α inhibitors such as tenidap. anti-TNF antibodies or soluble TNF receptor such as etanercept (Enbrel), rapamycin (sirolimus or Rapamune). leflunomide (Arava), and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors such as celecoxib (Celebrex) and rofecoxib (Vioxx), or derivatives thereof, anticytokines such as antiIL-4 or IL-4 receptor fusion proteins and PDE 4 inhibitors such as Ariflo, and the PTK inhibitors disclosed in the

DATED: 01/10/03

following U.S. Patent Applications, incorporated herein by reference in their entirety: Serial No. 60/056,770, filed 8/25/97 (Attorney Docket No. QA202*), Serial No. 60/069,159, filed 12/9/97 (Attorney Docket No. QA202a*), Serial No. 09/097,338, filed 6/15/98 (Attorney Docket No. QA202b), Serial No 60/056,797, filed 8/25/97 (Attorney Docket No. QA205*), Serial No. 09/094,797, filed 6/15/98 (Attorney Docket No. QA205a), Serial No. 60/065.042. filed 11/10/97 (Attorney Docket No. QA207*), Serial No. 09/173.413, filed 10/15/98. (Attorney Docket No. QA207a), Serial No. 60,076,789, filed 3/4/98 (Attorney Docket No QA208*), and Serial No. 09,262,525, filed 3/4/99 (Attorney Docket No. QA208a). See the following documents and references cited therein: Hollenbaugh, D.. Douthwright, J.. McDonald, V., and Aruffo, A., "Cleavable CD40Ig fusion proteins and the binding to sgp39", *J. Immunol. Methods* (Netherlands), *188(1)*. p 1-7 (Dec 15 1995). Hollenbaugh, D., Grosmaire, L.S., Kullas, C.D., Chalupny, N J, Braesch-Andersen. S. Noelle, R.J., Stamenkovic, I., Ledbetter, J.A, and Aruffo, A., "The human T cell antigen gp39. a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor. expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity", *EMBO J* (England). *11(12)*. p 4313-4321 (Dec 1992); and Moreland, L.W. et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *New England J. of Medicine. 337(3)*, p. 141-147 (1997).

01-1818.021100

The above other therapeutic agents, when employed in combination with the compounds of the present invention, may be used. for example, in those amounts indicated in the Physicians' Desk Reference (PDR) or as otherwise determined by one of ordinary skill in the art.

Use of the compounds of the present invention as encompassed by formula 1 in treating leukocyte activation-associated disorders is exemplified by, but is not limited to, treating a range of disorders such as: transplant (such as organ transplant. acute transplant, xenotransplant or heterograft or homograft (such as is employed in burn treatment)) rejection. protection from ischemic or reperfusion injury such as ischemic or reperfusion injury incurred during organ transplantation, myocardial infarction, stroke or other causes. transplantation tolerance induction; arthritis (such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or osteoarthritis),

multiple sclerosis; respiratory and pulmonary diseases including but not limited to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, bronchitis, and acute respiratory distress syndrome (ARDS); inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease; lupus (systemic lupus erythematosis); graft vs. host disease; T-cell mediated hypersensitivity diseases, including contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity, and gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease); psoriasis; contact dermatitis (including that due to poison ivy); Hashimoto's thyroiditis; Sjogren's syndrome; Autoimmune Hyperthyroidism, such as Graves' Disease; Addison's disease (autoimmune disease of the adrenal glands), Autoimmune polyglandular disease (also known as autoimmune polyglandular syndrome); autoimmune alopecia; pernicious anemia; vitiligo; autoimmune hypopituatarism; Guillain-Barre syndrome; other autoimmune diseases; glomerulonephritis, serum sickness; uticaria; allergic diseases such as respiratory allergies (asthma, hayfever, allergic rhinitis) or skin allergies; scleracierma; mycosis fungoides; acute inflammatory and respiratory responses (such as acute respiratory distress syndrome and ishchemia/reperfusion injury). dermatomyositis. alopecia areata; chronic actinic dermatitis; eczema; Behcet's disease. Pustulosis palmoplanteris; Pyoderma gangrenum; Sezary's syndrome; atopic dermatitis, systemic schlerosis; and morphea.

Cannabinoid receptors are important in the regulation of Fc gamma receptor responses of monocytes and macrophages. Compounds of the present invention inhibit the Fc gamma dependent production of TNF alpha in human monocytes/macrophages The ability to inhibit Fc gamma receptor dependent monocyte and macrophage responses results in additional anti-inflammatory activity for the present compounds This activity is especially of value, for example, in the treatment of inflammatory diseases such as arthritis or inflammatory bowel disease. In particular, the present compounds are of value for the treatment of autoimmune glomerulonephritis and other instances of glomerulonephritis induced by deposition of immune complexes in the kidney that trigger Fc gamma receptor responses leading to kidney damage.

Cannabinoid receptors are expressed on lung epithelial cells These cells are responsible for the secretion of mucins and inflammatory cytokines/chemokines in the lung and

DOCID: WO 01/18189 A1

356

are thus intricately involved in the generation and progression of respiratory, inflammatory and allergic diseases. Cannabinoid receptor modulators regulate both the spontaneous and the stimulated production of both mucins and cytokines thus such compounds are of value in the treatment of respiratory and pulmonary diseases including, COPD, ARDS, and bronchitis. Similarly cannabinoid receptors may be expressed on gut epithelial cells and hence regulate cytokine and mucin production and may be of clinical use in the treatment of inflammatory diseases related to the gut.

Cannabinoid receptors are also expressed on lymphocytes, a subset of leukocytes. Thus modulators will inhibit B and T-cell activation, proliferation and differentiation. They will thus be of use in autoimmune diseases that involve either antibody or cell mediated responses such as Multiple Sclerosis, and Lupus.

In addition, cannabinoid receptors regulate the Fc epsilon receptor and chemokine induced degranulation of mast cells and basophils. These play important roles in asthma, allergic rhinitis, and other allergic disease. Fc epsilon receptors are stimulated by IgE-antigen complexes. Compounds of the present invention inhibit the Fc epsilon induced degranulation responses, including the basophil cell line, RBL. The ability to inhibit Fc epsilon receptor dependent mast cell and basophil responses results in additional anti-inflammatory and anti-allergic activity for the present compounds. In particular, the present compounds are of value for the treatment of asthma, allergic rhinitis, and other instances of allergic disease

The combined activity of the present compounds towards monocytes, macrophages, T-cells, etc. may be of value in the treatment of any of the aforementioned disorders

In a particular embodiment, the compounds of the present invention are useful for the treatment of the aforementioned exemplary disorders irrespective of their etiology, for example, for the treatment of transplant rejection, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory bowel disease, lupus, graft v host disease, T-cell mediated hypersensitivity disease, psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, Guillan-Barre syndrome, cancer, contact dermatitis, allergic disease such as allergic rhinitis, asthma,

60181818.021100

357

ischemic or reperfusion injury, respiratory diseases such as COPD and bronchitis or atopic dermatitis whether or not associated with leukocyte activation.

Membrane Binding Assay Using Human CB1 or CB2

The following assay has been carried out using the human cannabinoid receptor expressed in CHO cells.

Radioactive tracer label (WIN 55,212-2 Mesylate [5,7-3H] for CB2, CP55,940 for CB1) and test compound are incubated together in a 96-well tissue culture plate. All reagents are dissolved or resuspended in binding buffer (10mM HEPES, pH 7.4, 1mM EDTA, 5mM $MgCl_2$, 0.3% BSA). The reaction is initiated by the addition of membranes (50 ug) from CHO-K1 cells expressing either CB1 or CB2). The plates are incubated 2 hours with shaking at room temperature and the reaction is harvested on a Wallac Filtermat B with 7 wash cycles using wash buffer (10mM HEPES, pH 7.4, 0.1% BSA). The filter is counted in a Betaplate scintillation counter to ascertain the cannabinoid inhibitory activity of the test compound (activity inversely proportional to the amount of labeled WIN55,212-2 incorporated). Routinely the radiolabel was used at a concentration of 10 nM but the exact concentration of reagents and the amount of label can be varied as needed.

This assay is advantageous as it can be conducted in a 96-well format that is readily automated. Different labeled cannabinoid ligands can be substituted into the assay

The recombinant cannabinoid receptors may be obtained from commercial sources and can be expressed in CHO or insect cell culture (*Spodoptera frugiperda* cells)

Cell assays

(1) Monocyte/Macrophage cytokine production

Freshly isolated human monocytes, or the human monocytic cell line THP-1, are incubated at 1 x 10^6 cells /ml in RPMI 1640 media containing 10%FBS with the test compound for 30 minutes and then stimulated by the addition of either lipopolysaccharide (LPS) or immune complexes (IC) Cells are incubated for 6 h at 37 C at which time the cell supernatants are removed and assayed for cytokines (TNF, IL-1β, IL-6, IL-8) using

0018183 02/11/00

commercially available ELISA kits. The cannabinoid agonists inhibitors inhibit the production of inflammatory cytokines.

(2) Activation of Lung Epithelial Cells

The ability of the cannabinoids to inhibit mucin, chemokine/cytokine production from lung epithelial cells is evaluated with human lung epithelial cell lines H292 and A549 Epithelial cells are cultured overnight in 48 well microtiter plates in complete RMPI 1650 (200 µl/well) at a density of 2×10^5 cells/ml. The media is removed and replaced with fresh media. Test compounds in 50 µl isotonic buffer are added and incubated for 1 hour at 37° C. Cell activation is triggered by the addition of a stimulatory agent comprising of one of EGF, smoke conditioned media, TNF-α or IL-1β. In this assay, the IC50 for Win-55212-2 <20 mcM.

After a desired period of time (eg 24h) the cell supernatants are removed and assayed for mucin cytokine and chemokines by ELISA. The cannabinoid agonists inhibit mucin and IL-8 production from epithelial cells.

(3) T cell Proliferation assays

The ability of the cannabinoids to inhibit the proliferation of normal human peripheral blood T cells that have been stimulated to grow with anti-CD3 plus anti-CD28 antibodies is evaluated. A 96 well plate is coated with a monoclonal antibody to CD3 (such as G19-4), the antibody is allowed to bind, and then the plate is washed The antibody bound to the plate serves to stimulate the cells. Normal human peripheral blood T cells are added to the wells along with test compound plus anti-CD28 antibody to provide co-stimulation After a desired period of time (e.g., 3 days), the [3H]-thymidine is added to the cells, and after further incubation to allow incorporation of the label into newly synthesized DNA, the cells are harvested and counted in a scintillation counter to measure cell proliferation.

(4) Degranulation of RBL-cells

RBL 2H3 cells are cultured overnight in complete MEM at a density of 1×10^5 cells/ ml at 37° C in 100 ul medium. Test compounds in 50 µl isotonic buffer are added and incubated for 2

WO 98/43636 PCT/US98/06816

hours at 37° C. Cell degranulation is triggered by the addition of 25 µl DNP-BSA IgE complex (300 ng/ml DNP-BSA) and incubated an additional 30 min. at 37° C Fifty µl of the cell supernatant from each well is removed and placed in a second 96-well plate which contains 50µl of substrate solution [90 ml NAGA (hex) buffer (70 ml 0.2M $NaPO_4$, 20 ml 0.4M Citric Acid Monohydrate pH 4.5) + 135 ml dH_2O, 615 mg p-Nitrophenyl N-acetyl D-glucosaminide] The reaction is stopped by the addition of 100 µl NAGA stop solution (0.2M Glycine, 0.2M NaCl, 0.2M NaOH) and the plate read at 405nm on a microtiter plate reader. All examples herein show a desired activity in the assays described.

Examples

The following Examples illustrate embodiments of the present invention and are not intended to limit the scope of the claims.

Example 1

Preparation of 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylic acid

A. *N*-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole

A solution of 5-benzyloxy-6-methoxyindole (990 mg, 3.9 mmol) in DMF (3 mL) was added to a solution of NaH (234 mg, 5.9 mmol, 60% in oil) in DMF (1 mL) at 0 °C. The ice bath was removed and the reaction allowed to stir at room temperature for 30 min. The reaction flask was cooled to 0 °C and $PhSO_2Cl$ (0.6 mL, 4.7 mmol) was added via syringe The ice bath was removed and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 h Water (25 mL) was added and the aqueous layer extracted with Et_2O (4x50 mL) The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (25% then 40% EtOAc/hexanes) to furnish *N*-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole as a crystalline solid (1.38 g, 90% yield).

60181818'021100

360

B. Ethyl N-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate

A solution of the N-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole (120 mg, 0 3 mmol) in THF at –78 °C was added nBuLi dropwise (140 µL, 0.35 mmol, 2.57M in hex) and the reaction stirred at 0 °C for 20 min. The reaction mixture was recooled to –78 °C and $ClCO_2Et$ (37 µl, 0.38 mmol) was added. The reaction was stirred for 45 min and then allowed to warm to room temperature slowly. The reaction was quenched with sat aq. NH_4Cl, diluted with water and extracted into EtOAc (3x40 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (25% EtOAc/hexanes) to furnish ethyl N-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate as a yellow glass which was used directly in the next transformation.

C. Ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-hydroxy-6-methoxyindole-2-carboxylate

Hydrogenolysis of ethyl N-phenylsulfonyl 5-benzyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate in 1/1 MeOH/EtOAc with 10% Pd-C/ H_2 balloon followed by column chromatography (50% EtOAc/hexanes) furnished ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-hydroxy-6-methoxyindole-2-carboxylate (77 mg, 58% yield).

D. Ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate

A solution of ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-hydroxy-6-methoxyindole-2-carboxylate (38 mg, 0.17 mmol), K_2CO_3 (36 mg, 0.27 mmol) in DMF (2 mL) was added 1-bromopentane (27 µl, 0 21 mmol) and the reaction heated at 65 °C for 18h. Another 30 µL of 1-bromopentane was added and the reaction heated to 85 °C for another 18h. The reaction was cooled, poured into water (10 mL) and extracted with Et_2O (3x50 mL). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give an oil. The residue was purified by column chromatography (10% EtOAc/hexanes) to furnish a white crystalline solid (36 mg, 73% yield).

361

E. 5-Pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate

Treatment of ethyl *N*-phenylsulfonyl 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylate with 3 N NaOH (0.3 mL) in EtOH (2 mL) at reflux for 24 h followed by the usual workup (as outlined above) afforded 5-pentyloxy-6-methoxyindole-2-carboxylic acid.

Example 2

Preparation of 1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate

A. 1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate methyl ester

A solution of methyl 5-methoxy-2-indolecarboxylate (36 mg, 0.17 mmol) and N-(2-chloroethyl)morpholine hydrochloride (39 mg, 0.21 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C was added NaH (18 mg, 0.44 mmol, 60% in oil) in one portion. The ice bath was removed and the reaction allowed to stir for 1 h at room temperature and then at 65 °C for 16 h. Water (2 mL) was added and the mixture was partitioned between EtOAc and water. The mixture was extracted with EtOAc (3x25 ml), the combined organic extracts dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (25% then 50% EtOAc/hexanes) to furnish a white solid (32 mg, 58% yield).

B. 1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate

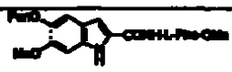
1-[2-(Morpholino)ethyl]-5-methoxy-2-indolecarboxylate methyl ester (31.2 mg, 0.4 mmol) was stirred in a mixture of 3N NaOH (0.5 mL) and EtOH (3 mL) for 20 h, acidified with conc. HCl/ pH 7.0 buffer and extracted into EtOAc. The combined extracts were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*.

362 264

Examples 3-12

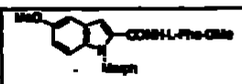
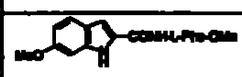
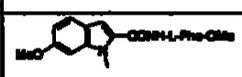
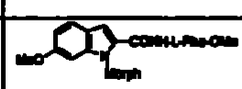
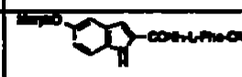
General Procedure;

A solution of carboxylic acid (0.54 mmol), L-phenylalanine methyl ester (118 mg, 0.54 mmol). EDC (120 mg, 0.6 mmol), HOBt (82 mg, 0.6 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added diisopropylethylamine (280 µL, 1.6 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 7h. The reaction was poured into dichloromethane (50 mL) and washed with water (15mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo* The residue was purified by column chromatography (25% then 40% then 50% EtOAc/hexanes) to furnish the appropriate amide.

Example 3		N-[[6-Methoxy-5-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	438 2, M+H
Example 4		N-[(5-Methoxy-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	352 2. M+H
Example 5		N-[[5-Methoxy-6-(phenylmethoxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	459 3. M+H
Example 6		N-[[5-(Pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	409 3. M+H.
Example 7		N-[[5-Methoxy-6-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	439 3. M+H

6018818.021100

363

Example 8		N-[[5-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	465.3, M+H
Example 9		N-[(6-Methoxy-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	352.5, M+H
Example 10		N-[(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-2-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	366.2, M+H
Example 11		N-[[6-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	465.2, M+H
Example 12		N-[[5-[2-(4-Morpholinyl)ethoxy]-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	451 2, M+H

0018181 · 021100

Example 13

Preparation of 1-(4-ethylmorpholinyl)-2-methyl-7-methoxyindole-3-carboxylic acid

A. 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol

To a 2L round bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a nitrogen bubbler was added 2-nitro-3-methoxybenzaldehyde (125.7g, 0.6939 mol), nitroethane (73g. 0 97 mol). 18-C-6 (18 g), isopropanol (420 mL) and KF (20 g). The mixture was stirred at room temperature for 16h. The solvent was removed under vacuum to give an oil. Isopropanol (100 mL) and water (250 mL) were added. The mixture was placed under vacuum to give a slurry. The slurry was stirred for 1h and filtered. The cake was washed with water (4x100

369

mL) and dried to give 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol as a diastereomeric mixture in a ratio of 3:2, 170.3g, 96%. ^{1}H NMR for major isomer ($CDCl_3$) δ 1.38 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-7.52 (m, 3H). ^{1}H NMR for minor isomer ($CDCl_3$) δ 1.55 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94 (s, 1H). 4.80 (m, 1H), 5.46 (d, J=3.0Hz), 7.05-7.52 (m, 3H).

B. 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene:

To a 5L three-necked round bottomed flask equipped with a mechanical stirrer and a nitrogen bubbler was added 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropanol (170g, 0.66 mol), acetic anhydride (450 mL), 18-C-6 (17g) and KF (38.25g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 64h. The reaction mixture was cooled ice-water bath. Water (2250 mL) was added slowly. The resulted slurry was stirred at 0oC for 2h and then filtered. The cake was washed with DI water (3x250 mL) and suction dried for 20h to give 1-(2-nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene, 150.7g, 96%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (pseudo t, J=8.1Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

C. 2-Methyl-7-methoxyindole

To a 2L hydrogenation flask was added 1-(2-Nitro-3-methoxyphenyl)-2-nitropropene (44 g, 0.1850 mol), 10% Pd/C (4.4g, ~50% water wet), ethyl acetate (600 mL), acetic acid (90 mL) and absolute ethanol (75 mL). The reaction mixture was hydrogenated at <60psi for 3h and then filtered. The cake was washed with EtOAc (3x100 mL). The filtrate was concentrated to remove ethyl acetate and ethanol. DI water (200 mL) was then added slowly. The resulted slurry was stirred for 0.5h at room temperature and filtered. The cake was washed with 1:2 HOAc/H_2O (2x30 mL) 1:4 HOAc/H_2O (50 mL), water (2x80 mL) and suction dried for 18h to give 2-methyl-7-methoxyindole, 8.3g, 62%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.18 (pseudo t, J=1.1Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.97 (pseudo t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10 (s, 1H).

ORTHO-MCNEIL

365

D. 2-Methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole:

To a 2L round bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a nitrogen bubbler was added 2-methyl-7-methoxyindole (12 g, 74 mmol), acetonitrile (125 mL) and collidine (15 mL, 113 mmol). The mixture was stirred to give a solution and was cooled with ice water bath. Trichloroacetyl chloride (14 mL, 112 mmol) was added. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3h. 1N HCl (500 mL) was then added over 10 minutes. The resulted slurry was stirred at room temperature for 30 minutes and filtered. The cake was washed with DI water (3x50 mL) and suction dried for 17h to give 2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole, 22.8g, 96%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.79 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.9, 8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.92 (s, 1H).

E. 2-Methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole:

To a 1L round bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and a nitrogen bubbler was added 2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole (22.8g, 74.37 mmol) and methanol (150 mL). The mixture was stirred at room temperature to give a slurry. KOH (42.5 wt%, 2 mL) was added and the reaction was stirred for 5 minutes. HCl (0.1N, 500 mL) was added dropwise. The slurry was stirred at room temperature for 1h and filtered. The cake was washed with DI water (3x30 mL) and suction dried for 18h to give 2-methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole, 15.57g, 96%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.9, 8.0Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

F. 1-[2-(4-Morpholino)ethyl]-2-methyl-7-methoxyindole

To a stirred suspension of 13 g (0.07 mol) of N-(2-chloroethyl)morpholine.hydrochloride 2-methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole in 100 mL of DMSO was added 13.2 g (0.2 mol) of 85% powdered KOH. After the suspension was stirred for 5 minutes, a solution of 8.06 g (0.05 mol) of 2-methyl-7-methoxyindole in 20 mL of DMSO was added. After stirring for 10 minutes, the reaction mixture was heated to 100 °C and stirred at this temperature for 3-5 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with 100 mL of water and 200 mL of ether. The organic layer was separated and aqueous layer was

09120'818809

extracted with ether (2x100 mL). The organic layers were combined. washed with water (2x100mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to give 13.59 g 2-methyl-3-methoxycarbonyl-7-methoxyindole as a light yellow oil (99%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 2.62 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.42 (t, J=7.1Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.55 (d, J=7.8 Hz. 1H), 6.90 (dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H).

G. 1-[2-(4-Morpholino)ethyl)-2-methyl-3-trichloroacetyl-7-methoxyindole Hydrochloride:

To a solution of 8 (13 g, 0.048 mol) in 1,2-dichloroethane (400 mL) was added trichloroacetyl chloride (26 g, 0.14 mol). The solution was refluxed for 6-8 h and then cooled to ambient temperature. The resulted slurry was filtered. washed with ether(2x100 mL) and dried to give 21 g of product 9 (94%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.85 (s. 3H). 2.95 (m. 2H). 3 30 (m. 2H). 3.55(m, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.32 (m, 2H), 5.15 (m, 2H). 6 75 (d. J=7 8Hz. 1H). 7 15 (dd. J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz,1H).

H. Preparation of 1-[(4-Morpholino)ethyl)-2-methyl-7-methoxyindole-3-carboxylic acid:

To a solution of 9 (19 g, 0.048 mol) in THF (100 mL) was added NaOH solution (100 mL, 1N, 0.1 mol). The reaction mixture was stirred about 1-2 h. The resulted slurry was filtered and washed with ether (2x50mL). The filtrate was transferred into a separation funnel and the phases were separated. The aqueous layer was washed with ether (2X100 mL) The cake and aqueous layer were combined and the pH was adjusted to 4 with HCl (6N) The slurry was filtered, washed with ether (2x100 mL). The solid was dried to give product 10 (15 g, 95%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.44 (s, 3H), 2 58 (s, 2H), 2.72(s, 4H), 3 56 (s, 4H). 3 90(s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.67 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.00 (dd, J=7.8. 8.0Hz, 1H). 7 65 (d. J=8 0Hz. 1H).

DB1818.0211DD

367

Example 14

Preparation of 2-Methyl-7-methoxy-6-azaindole

A. 2-methyl-7-methoxy-6-azaindole

2-Methoxy-3-nitro-4-methyl pyridine (200 mg, 1.2 mmol) and dimethylacetamide dimethylacetal (0.5 mL) was heated at 130 °C for 18 h. The reaction mixture was cooled and concentrated *in vacuo* to a deep purple-red oil. Benzene (4 mL) and 10% Pd-C (25 mg) was added and the solution hydrogenated at 45 psi for 18h (Parr apparatus). The red coloration disappeared. The crude reaction mixture was purified directly by silica gel chromatography (20% EtOAc/hexanes) to furnish 2-methyl-7-methoxy-6-azaindole (112 mg, 57 % yield): LC-MS 163.1, M+H.

60120-818818-021100

Example 15

Preparation of 2-methyl-7-benzyloxy indole

A. 2-methyl-7-hydroxy indole

To a solution of 2-methyl-7-methoxy indole (814 mg, 5 0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C was added BBr_3 (15 mL, 15 mmol, 1M in CH_2Cl_2) and the ice bath removed and stirring continued for 3 h. Ice was added and the reaction mixture diluted with water (30 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x100 mL), dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via passage through a short silica gel column (20% then 50% EtOAc/hexanes) to afford 2-methyl-7-hydroxy indole as an unstable solid (99% yield).

B. 2-Methyl-7-benzyloxy indole

Acetone (15 mL) was added followed by benzyl bromide (670 µL, 5 6 mmol) and Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.6 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 h. A second aliquot of BnBr (140 µL) and Cs_2CO_3 (380 mg) was added and stirring continued for 24 h. The reaction mixture was poured into EtOAc and water, the layers separated and the aqueous layer further extracted with EtOAc (3x50 mL). The combined organic extracts were washed with 1N NaOH and water and were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*

368

Purification by column chromatography (hexanes then 5% EtOAc/hexanes) to afforded 2-methyl-7-benzyloxy indole as an unstable solid (898 mg, 81% yield). ^{1}H NMR impure; 238.17, M+H

Example 16

Preparation of 7-methoxy-1-morpholinoethyl indazole-3-carboxylic acid, sodium salt

A. [3-methoxy-2(tert-butyloxy)amino]phenylacetic acid dimethyl acetamide

To a solution of 8.3 g (30 mmol) of 3-methoxy-2[(tert-butyloxy)amino]phenylacetic acid and 8.51 g (44.4 mmol) of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride, 4.80 g (35.5 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole, and 9.7 g (120 mmol) of dimethylamine hydrochloride in 90 mL of dimethylformamide at room temperature was added 26 mL (148 mmol) of diisopropylethyl-amine and the resulting solution was stirred for 48 h The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting oil was dissolved in 350 mL of dichloromethane and washed with aqueous 1 N NaOH (3 x 125 mL). 6 % aqueous citric acid solution (3 x 100 mL), water (100 mL), and brine (100 mL) After drying over anhydrous sodium sulfate, the resulting solution was decanted and concentrated on a rotary evaporator to afford a reddish-orange oil as the crude product. This material was dissolved in diethyl ether (ca 100 mL) and reconcentrated on the rotary evaporator yielding a yellow solid which was subsequently triturated with two 35-mL portions of hexanes to remove any residual dimethylformamide. The resulting solid was dried *in vacuo* to deliver 7 1 g (78%) of a yellow solid as the pure A. LC-MS (MH$^+$ 309.2).

B. 7-methoxy-3-dimethylamido indazole

To a stirring solution of 1.3 g (4.12 mmol) of A 2 in 4% aqueous acetic acid at 95°C was slowly added an aqueous solution of 0.85 g (12.4 mmol) of sodium nitrite in 1 4 mL of water over 2 h. After the addition was complete, HPLC analysis showed nearly complete consumption of the substrate. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated on a rotary evaporator and the resulting solid was suspended in approximately 30 mL of water. The product was collected by vacuum filtration and washed with water (20 mL), then dried *in vacuo* to afford 0.74 g (82%) of a yellow solid as pure B.

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

369

C. 7-methoxy-1-morpholinoethyl-3-dimethylamido indazole

To a room temperature solution of 0.55 g (2.50 mmol) of B, 0.75 g (5.00 mmol) of 4-(2-chloroethyl)morpholine in 5 mL of anhydrous dimethylformamide was added 0.2 g (5.00 mmol) of 60% sodium hydride dispersion in two portions over 10 minutes. Let reaction mixture stir at rt for 14 h, then added an additional 0.75 g (5.00 mmol) of 4-(2-chloroethyl)morpholine and heated to 40°C for an additional 2 h. Let cool to rt and slowly added 10 mL of water. The mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 30 mL) and the combined extracts were washed with water (3 x 7 mL), brine (7 mL), then dried over anhydrous sodium sulfate, decanted, and concentrated *in vacuo* to afford a yellow liquid which partially solidified upon standing. This material was triturated with three 20-mL portions of hexanes and the remaining white solid was dried *in vacuo* to afford 0.60 g (72%) of pure 4. LC-MS (MH^+ 333.3).

S01818-02110

D. 7-methoxy-1-morpholinoethyl indazole-3-carboxylic acid, sodium salt

To 0.10 g (0.301 mmol) of C was added 0.5 mL of 3 N aqueous potassium hydroxide and 0.5 mL of ethanol and the resulting solution was heated at 80°C for 16 h then cooled to rt and concentrated. The residue was dissolved in water (5 mL) and brought to a pH of 7 by addition of 1 N aqueous HCl then reconcentrated. The resulting residue was redissolved in water (5 mL) and made basic (pH > 10) by adding a few drops of 1 N aqueous sodium hydroxide. The aqueous solution was concentrated and the remaining solid was treated with toluene, the toluene was evaporated and the residue dissolved in methylene chloride (ca 10 mL). The resulting solution was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 0.079 g (80%) of white solid as the pure carboxylate salt D LC-MS (MH^- 306.2).

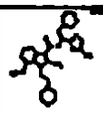
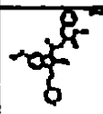
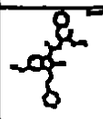
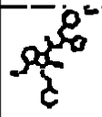
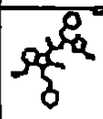
370

372

Examples 17-66

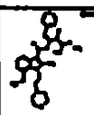
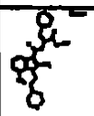
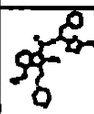
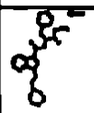
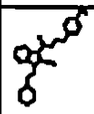
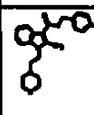
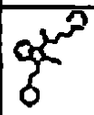
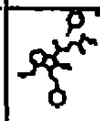
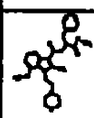
General Procedure

To a solution of carboxylic acid (0.05 mmole, 15.9 mg) in 3 ml DCE, thionyl chloride (0 15 mmole, 18 mg) was added. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 3 hours. Amine (0.11 mmole) in 2 ml DCE was added to the mixture. The reaction was stirred for 2 hours, acetic anhydride (0.1 mmole) was added. After 0.5 h, the reaction was quenched with 0.5 N NaOH aqueous solution. The organic layer was subjected to cation exchange resin, the resin was washed with 20 ml methanol, then 8 ml 2 M NH3 in methanol, the basic solution was evaporated to give the following amides;

Example 17		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-methyl-2-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	502 6. M+H
Example 18		N-[[6-Methoxy-2-methyl-7-(pentyloxy)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	453 29. M+H.
Example 19		N-[[5-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480 36. M+H
Example 20		N-[[6-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480 33, M+H
Example 21		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	488 5. M+H
Example 22		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(5-methyl-2-oxazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	502.6, M+H

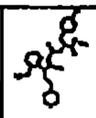
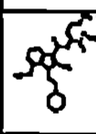
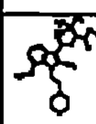
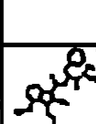
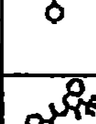
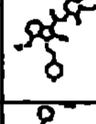
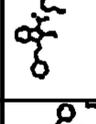
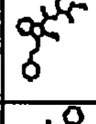
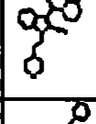
5018181819.0211 0

3+1

Example 23		N-[[7-Hydroxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalaninamide	465.49, M+H.
Example 24		N-Methoxy-N^2-[[7-methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-N-methyl-L-phenylalaninamide	509.50, M+H.
Example 25		N-[[2,7-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	462.6, M+H
Example 26		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	503 6. M+H
Example 27		N-[[1-Methyl-5-(pentyloxy)-1H-indol-2-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	333.2, M+H
Example 28		2-Methyl-N-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	406.24. M+H
Example 29		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]methyl]-1H-indole-3-carboxamide	462.24, M+H
Example 30		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	393 26 M+H
Example 31		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-D-phenylalanine methyl ester	479 6. M+H
Example 32		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-DL-phenylalanine methyl ester	479.6, M+H

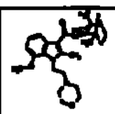
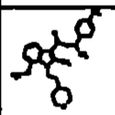
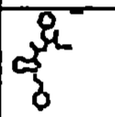
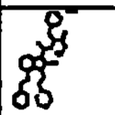
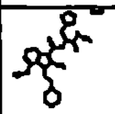
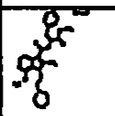
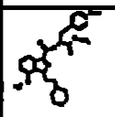
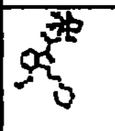
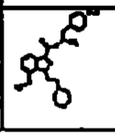
WO 01/81318 PCT/US01/12110

372

Example 33		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-tyrosine methyl ester	495.6, M+H
Example 34		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-methionine methyl ester	463 6. M+H
Example 35		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-L-valine methyl esterBMS-358015	445.6, M+H
Example 36		N^2-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-N,N-dimethyl-L-phenylalaninamide	492.6, M+H
Example 37		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine 1,1-dimethylethyl ester	521.7, M+H
Example 38		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine ethyl ester	493 6. M−H
Example 39		(1S)-N-[1-(Hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	422.31. M+H
Example 40		N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	450.38, M+H
Example 41		1,2,3,4-Tetrahydro-1-[[2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]quinoline	404 40, M+H
Example 42		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480.39, M+H

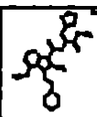
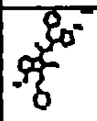
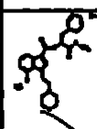
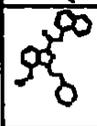
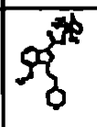
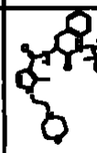
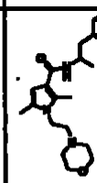
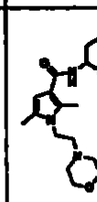
6018181 · 021100

393

Example 43		7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide	454.47, M+H
Example 44		7-Methoxy-2-methyl-3-[1-(4-methylphenyl)ethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	436.37, M+H
Example 45		N-[1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	436.5, M+H
Example 46		N-[[7-benzyloxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	555 7. M+H
Example 47		(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiophenepropanoic acid methyl ester	485 6, M+H.
Example 48		N-[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-6-aza-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	480 6. M+H.
Example 49		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	466.5, M+H
Example 50		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2 2 1]heptan-2-yl)-1H-indazol-3-carboxamide	440.6. M+H
Example 51		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-R-amphetamide	422.5, M+H

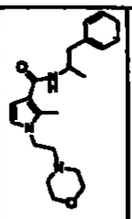
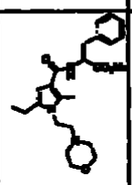
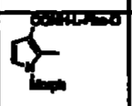
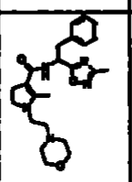
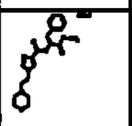
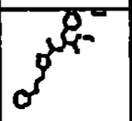
02/18/2010 01:20 9718819

374

Example 52		(αS)-α-[[[7-Methoxy-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]amino]-2-thiazolepropanoic acid methyl ester	486.6, M+H.
Example 53		7-Methoxy-2-methyl-N-[(1S)-1-(1:1mixture of (3-methyl and 2-methyl)-tetrazolyl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indole-3-carboxamide	503.6, M+H.
Example 54		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	465.6, M+H.
Example 55		N-[[7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-1-naphthyl amide	430.5, M+H.
Example 56		7-Methoxy-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-indole-3-carboxamide	439.6, M+H.
Example 57		2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1H-pyrrole-3-carboxamide	374.41, M+H.
Example 58		2,5-Dimethyl-N-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	370.28, M+H.
Example 59		N-[[2,5-Dimethyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	414.26, M+H.

60181813.021100

375

Example 60		2-Methyl-N-[(1R)-1-methyl-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	356.31, M+H
Example 61		N-[[5-Ethyl-2-methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	428 29, M+H.
Example 62		N-[[2-Methyl-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	400.28, M+H.
Example 63		2-Methyl-N-[(1S)-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl]-1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide	504.35, M+H.
Example 64		N-[[1-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	387.30, M+H
Example 65		N-[[1-(2-Phenoxyethyl)-1H-imidazol-4-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	394.25, M+H
Example 66		N-[(1-Pentyl-1H-imidazol-4-yl)carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	344.29, M+H

Example 67

Preparation of (R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethylamine

A. R)-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl] carbamic acid *tert*butyl ester

A solution of *N*-Boc-L-phenylalanine (2.0g, 7.5 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at 0 °C was added DCC (780 mg, 3.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) via cannula. The reaction mixture was stirred for 1h, the precipitate filtered off, and the filterate concentrated to dryness. Acetamidoxime

02110.5618/00

(195mg, 2.64 mmol) and pyridine (20 mL) were added and the reaction mixture heated at reflux for 1.5 h and at room temperature for 16 h. The reaction mixture was poured into EtOAc (50 mL) and washed with 10% citric acid (3 x 25 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography (25% EtOAc/hexanes) furnished (R)-[1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethyl] carbamic acid *tert*butyl ester (790 mg, 99% yield): 304.22, M+H.

B. (R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethylamine

The above carbamate was added 4 N HCl in dry dioxane (10 mL) and stirred for 4 h. The reaction mixture was concentrated to dryness, dissolved in 10% HCl (100 mL) and washed with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The aqueous layer was made basic with 3N NaOH and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to give (R)-1-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-phenylethylamine (506 mg, 94% yield). 204.18, M+H.

60121818.02110

Example 68

Preparation of 4-methyl-2-[[1-phenyl-2-L-aminolethyl]oxazole

A. CBZ-L-Phenyl alanyl-1-amino-2-propanol

CBZ-L-Phenyl alanine (1 mmole, 300 mg), BOP (1.5 mmole, 660 mg), N-methyl morpholine (5 mmole, 570 mg) and 1-amino-2-propanol (1.5 mmole, 113 mg) were mixed in 20 ml DMF. The mixture was stirred and heated to 50°C overnight, quenched with ethyl acetate (30 ml), washed with $NaHCO_3$ (aq. Sat.), $NaHSO_4$ (aq, Sat.) and water, dried over $MgSO_4$ to give 330 mg of A.

B. CBZ-L-Phenyl alanyl-1-amino-2-oxo-propane

0.2 M $COCl_2$ in CH_2Cl_2 was added into 5 ml methylene chloride and cooled to –78°C, 0.5 ml DMSO was added dropwisely and stirred for 0.5 h at –78°C. 330 mg crude product B dissolved in 2ml DMSO and 4 ml methylene chloride was added and stirred for one hour at –78°C, then was stirred at room temperature for one hour. The mixture was added 20 ml

methylene chloride, washed with $NaHCO_3$ and $NaHSO_4$ and water, dried over $MgSO_4$, evaporated the solvent to give 340 mg crude product B.

C. 4-methyl-2-[[1-phenyl-2-(CBZ)-L-amino]ethyl]oxazole

Compound B was dissolved in $POCl_3$ (10ml), the mixture was stirred at rt under nitrogen overnight. The reaction was carefully poured into iced 1N NaOH solution, extracted with EtOAC, washed with brine, dried over $MgSO_4$, evaporated. 312 mg crude C was obtained.

D. 4-methyl-2-[[1-phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole

312 mg compound C was dissolved in MeOH, hydrogenation by 10% Pd/C as catalyst at rt overnight. The mixture was filtered and evaporated. The crude was purified by cation exchange resin to give 100 mg yellow oil D.

0218180.0210

Example 69

Preparation of 4- [[2-phenyl-12-L-amino]ethyl]oxazole

A. Preparation of 4- [[2-phenyl-1-L-amino]ethyl]oxazole

A solution of trimethylsilylmethyl isocyanide (500 mg, 4.4 mmole) was cooled to –78°C in nitrogen, n-BuLi(1.6 M, 2.9 ml, 4.6 mmole) was added over 10 minutes, the mixture was stirred for 15 minutes at –78°C, a solution of Boc-L-phenylalanine (490 mg, 1.80 mmole) in THF (2 mL) was introduced over 10 minutes. Stirring was continued at –78°C for 10 min and the reaction was warmed to 0°C for 15 min. After AcOH (0.26 ml, 4.6 mmole) was added, it was concentrated to give 4- [[1-phenyl-2-L-amino]ethyl]oxazole (crude, 300mg). This compound was dissolved in methylene chloride (5 ml), 4N HCl in 4ml dioxane was added, the mixture was stirred at rt. For 3 hours. Evaporation of the solvent, methylene chloride addition and evaporation gave A. (100 mg, HCl form).

378

Example 70

Preparation of 1-[2-phenyl-1-L-amino]ethyl-2 and 3-methyl Tetrazole

A. Boc-L-Phenylalanyl amide

i-Butylchloroformate (0.66 ml; 5 mmol) was added to a solution of Boc-phenylalanine (1.38 g; 5 mmol) and N-methylmorpholine (0.55 ml; 5 mmol) in 25 ml of methylene chloride at –20 °C. After stirring 20 min. at –20 °C., 25 ml of 2M ammonia/MeOH was added. After 5 min., the reaction mixture was partitioned between EtOAc (100 ml) and water (100 ml). The organic layer was washed with saturated $KHSO_4$ solution (100 ml), water (100 ml), saturated $NaHCO_3$ solution (100 ml) and brine (100 ml). Drying ($MgSO_4$) and concentration afforded 1.33 g (99%) of 1 as a white solid.

B. [[2-phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]nitrile

A mixture of 1 (1.30 g; 4.9 mmol) and (methoxycarbonylsulfamoyl)-triethylammonium hydroxide, inner salt (1.7 g; 7.4 mmol) in 50 ml of THF was stirred 1 hr at room temperature. After removeing the THF *in vacuo* the residue was filtered through a 5 x 5 cm plug of silica gel, washing with EtOAc:Hex, 1:1. The filtrate was concentrated to afford 1.19 g (99%) of B as a white solid.

C. 1-[[2-phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]-tetrazole

To a cooled (-78°C) solution of 1.8M diethylaluminum chloride in toluene (8.6 ml;15 mmol) was added dropwise over 15 min. to a solution of B (1.19 g; 4.8 mmol) and azidotrimethylsilane (2.4 ml; 17 mmol) in 20 ml of methylene chloride. After slowly warming to room temperature, the reaction mixture was stirred 18 hr 5% AcOH/MeOH (30 ml) was added in small portions with extreme caution to quench the reaction mixture. After addition was complete, the resulting mixture was partitioned between EtOAc (150 ml) and water (150 ml). The organic layer was washed with water (150 ml) and brine (150 ml). Drying ($MgSO_4$) and concentration afforded 884 mg (64%) of C as a white powder.

0018818-0211 D

D. 3 and 2-methyl-1-[[2-phenyl-1-L-(tert-butyloxy)amino]ethyl]-tetrazole

A mixture of C (400 mg; 1.4 mmol), potassium carbonate (250 mg, 1.8 mmol) and iodomethane (256 mg; 1.8 mmol) in 2 ml of DMF was stirred 3 h at room temperature. After partitioning the reaction mixture between EtOAc (100 ml) and water (100 ml), the organic layer was washed with water (2 x 100 ml) and brine (100 ml). Drying ($MgSO_4$) and concentration afforded 405 mg (96%) of a 1:1 mixture of D as a light yellow solid.

E. 1-[2-phenyl-1-L-amino]ethyl-2 and 3-methyl Tetrazole

A mixture of C (400 mg; 1.3 mmol) and 4N HCl/dioxane (3 ml; 12 mmol) in 10 ml of EtOAc was stirred 18 hr at room temperature. Concentration and trituration with ethyl ether afforded 300 mg (96%) of a 1:1 mixture of E as the hydrochloride salt

001819.021100

Example 71

Preparation of (3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid chloride

A. 2-methyl-7-hydroxyindole

To 2-methyl-7-methoxyindole (5g, 34 mmol) in CH_2Cl_2 (100mL) cooled in an ice bath was slowly added neat BBr_3 (9.5mL, 100 mmol). the reaction was allowed to warm to room temperature and then stirred for an additional 12h. After cooling to -10°C the reaction was quenched by the addition of MeOH (32mL) and the solvent removed in vacuo. The residue was triturated with Et_2O and filtered to give 6.86g (95%) light brown solid as HBr salt. HPLC Ret. Time: 2.7min.

B. 2-methyl-7-((R)-2,3-oxo)propyloxy indole

To Compound A (2.8g, 20 mmol) in THF (40mL) cooled to 0°C was added freshly distilled (R)-(+)-glycidol (2.7mL, 41 mmol) and PPh_3 (12g, 45 mmol) followed by slow addition of DEAD (7.4mL, 47.0mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 12h then the solvent was removed *in vacuo* and the crude mixture was purified by column chromatography to give 1.74g (42.4%) thick oil. HPLC Ret. Time: 3.3min

Condition 2

Alternatively Compound A can be reacted in EtOH with (R)-(-)-epichlorohydrin using K_2CO_3 as base at 40°C to give 73% product after purification.

C. 2-methyl-7-(3-morpholino-2-(S)-hydroxy)propyloxyindole

To Compound B (1.7g, 8.6mmol) in THF (5mL) was added morpholine (8mL) and heated to 60°C for 1.5h. After cooling to room temperature water was added and extracted with EtOAc. The EtOAc was washed with saturated NaCl and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo* to a small volume and the product was crystallized with addition of Et_2O. Filtration gave 1.65g (67%) pale solid. HPLC Ret. Time: 2.31min.

D. 2-methyl-7-[3-morpholino-2(S)-(methylsulfonyl))propyloxyindole

To Compound C (1.6g, 5.48mmol) in CH_2Cl_2 (30mL) cooled to 0°C was added Et_3N (1.5mL, 11 mmol) followed by slow addition of methanesulfonyl chloride (0.6mL, 6.0 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 0.5h then added to ice cold water and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was washed with saturated NaCl then dried over $MgSO_4$. The solvent was removed *in vacuo* then anhydrous THF was added and removed *in vacuo* 2 times. The crude material was used immediately in the next step with no further purification. HPLC Ret. Time: 2.6min.

E.(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine

To NaH (400mg, 17 mmol) in anhydrous THF (50mL) cooled in an ice bath was added crude Compound D in THF (50mL) followed by the addition of DMF (20mL). The reaction was allowed to slowly come to room temperature then stirred for an additional 1h. The reaction was cooled in an ice bath then quenched with HOAc and the solvent removed *in vacuo*. Water was added to the residue, neutralized with NaOH then filtered to give 1.3g (86.5%, 94.96%ee by chiral HPLC) crystalline solid. HPLC Ret. Time: 2.207min.

F.(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-trichloromethyl ketone.

To Compound E (1.18g, 4.33mmol) in dichloroethane (24mL) was added trichloroacetyl chloride (1.45mL, 13.0mmol) then the mixture was heated to reflux for 1.5h. After cooling

60181818.021100

the reaction in an ice bath Et_2O was added and precipitate collected by filtration to give 1.83g (93%) pale solid as the HCl salt. HPLC Ret. Time: 3.1min.

G.(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid

To Compound F (1.8g, 4.0mmol) in THF (40mL) was added NaOH (2.77mL, 50%aq) and stirred at room temperature for 1h. After the solvent was removed *in vacuo* water was added and extracted with CH_2Cl_2. The aqueous layer was brought to pH 6 with HCl and the solid collected by filtration to give 0.97g (76.5%) pale solid. HPLC Ret. Time: 1.96min.

H.(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid chloride

To G (0.35g, 1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (10mL cooled in an ice bath was slowly added oxalyl chloride (0.39mL, 4.42mmol) followed by 1 drop DMF. The reaction was allowed to warm to room temperature then stirred for an additional 0.5h. Diethyl ether was added to precipitate the product as the HCl salt and collected by filtration to give 410mg (99.8%) light brown solid.

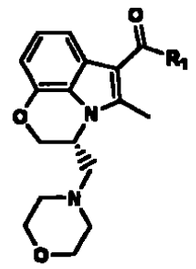
0018181 .0011.00

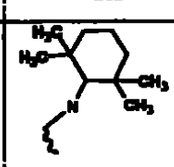
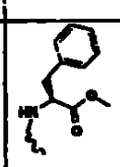
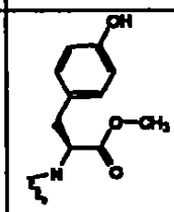
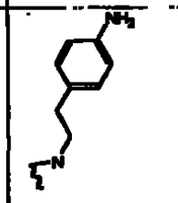
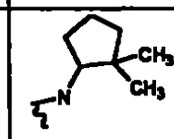
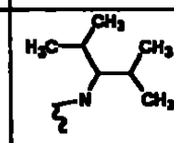
Examples 72-82

General Scheme for the preparation of tricyclic amides

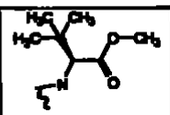
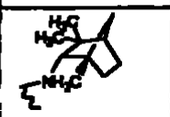
To Example 52 (40mg, 0.11 mmol) in THF (0.7mL) was added Et_3N (60µL,0.43mmol) followed by the appropriate amine (25.6mg, 0.118mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1h. The reaction was diluted with EtOAc and extracted with water. The EtOAc was dried over Na_2SO_4 and then the solvent removed *in vacuo* The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and 4N HCl in dioxane was added followed by Et_2O. The product was isolated by filtration as the HCl salt.

382

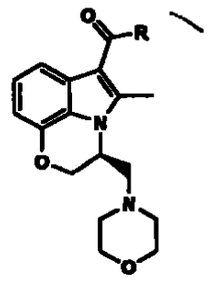


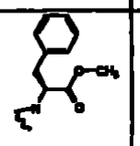
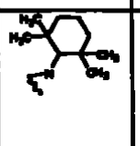
Sample #	R1	Name	Mass Spec. M+H$^+$
72		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	454.39
73		N-[[(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl ester	478.33
74		N-[[(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-tyrosine methyl ester	494.31
75		(3R)-N-[2-(4-Aminophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	435.29
76		(3R)-N-(2,2-Dimethylcyclopentyl)-2,3-dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	412.31
77		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-N-[2-methyl-1-(1-methylethyl)propyl]-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	414.32

DD1120-0218181

78		N-[[(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl) pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-3-methyl-L-valine methyl ester	444.32
79		(3R)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	452.37

The following compounds were prepared as outlined above except the (S)-(-)-glycidol was utilized;



Sample#	R	Name	MS(M+H)
80		N-[[(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-yl]carbonyl]-L-phenylalanine methyl esterBMS-389421	478.34
81		(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(2,2,6,6-tetramethylcyclohexyl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	454.39
82		(3S)-2,3-Dihydro-5-methyl-3-(4-morpholinylmethyl)-N-(1,3,3-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxamide	452.37

384

What Is Claimed Is:

1. A method of treating respiratory diseases in a warm-blooded animal comprising administering to said warm-blooded animal a respiratory disease treating effective amount of at least one cannabinoid receptor modulator.

2. The method of claim 1 wherein the respiratory disease is selected from the group consisting of chronic pulmonary obstructive disorder, emphysema, asthma and bronchitis.

3. The method of claim 1 wherein the respiratory disease treating effective amount of the at least one cannabinoid receptor modulator is from about 0.1 to 100 mg/kg/day.

4. The method of claim 1 wherein at least one cannabinoid receptor modulator is in the form of a pharmaceutical composition comprising said cannabinoid receptor modulator and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

5. The method of claim 1 comprising administering to said warm-blooded animal said cannabinoid receptor modulator in combination with at least one therapeutic agent suitable for treating respiratory disease.

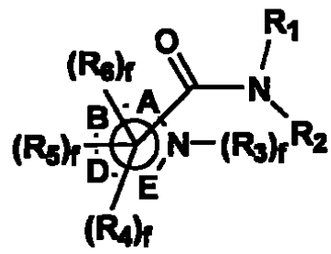
CONFIDENTIAL

385

6. The method of claim 1 comprising administering said at least one cannabinoid receptor modulator by a mode of administration selected from the group consisting of oral, sublinguinal, buccal, parenteral, nasal, and rectal.

7. The method of claim 4 wherein the composition is in a form selected from the group consisting of tablets, capsules, granules, powders, injection liquids, infusion liquid, inhalation sprays, creams, ointments and suppositories.

8. A compound of Formula 1:



Formula 1

where each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A, B, D and E may be a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms which may be fused to form a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms;

f is 0 or 1;

DOCID: 2181809

386

any one of R_4, R_5 and R_6, if present, may be substituted at any position in the bicyclic compound;

N is nitrogen;

R_1 and R_2:

(1) are each independently selected from:

(I) hydrogen or R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; and

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_3, R_4, R_5 and R_6 are each independently selected from:

(1) hydrogen or R_7;

(2) -OH or $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$,

(4) $-(CH_2)_uSH$ or $-(CH_2)_uSR_{10}$, or $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$ where u is independently selected from 0, 1, or 2;

R_7 is selected from alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, heterocyclo, heterocycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino acids and derivatives thereof (including amino acid amides

60181 18.2111 0

and esters), each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

Any two of R_1-R_6 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which carbocyclic or heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_8 and R_9:

(1) are each independently selected from hydrogen, R_7 or -C(O)R_7; or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_{10} is selected from alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3.

Z_1, Z_2 and Z_3 are each independently selected from:

(1) hydrogen or Z_4, where Z_4 is selected from (i) alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl, heterocyclo, or heterocycloalkyl; (ii) a group (i) which may be itself substituted by one or

EP0181811.021100

more of the same or different groups (i); or (iii) a group (i) or (ii) which may be substituted by one or more of the following groups (2) to (19);

(2) -OH or -OZ_6;

(3) -SH or -SZ_6;

(4) -$C(O)_qH$ or -$C(O)_qZ_6$; where q is independently selected from 0, 1, or 2 including C(O)-OH and -$C(O)_qOZ_6$.

(5) -SO_3H; -$S(O)_qZ_6$; or $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

(6) -$C(O)N(R_1)OR_2$

(7) -$C(O)NR_1R_2$

(8) halo;

(9) cyano;

(10) nitro;

(11) -Z_4-NZ_7Z_6;

(12) -Z_4-$N(Z_9)$-Z_5-NZ_7Z_6;

(13) -Z_4-$N(Z_{10})$-Z_5-Z_6;

(14) -Z_4-$N(Z_{10})$-Z_5-H;

(15) oxo;

(16) -O-$C(O)_q$-Z_6;

(17) haloalkyl

(18) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached; or

(19) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be -O-$(CH_2)_q$-O-;

0018818-021100

389

Z_4 and Z_5 are each independently selected from:

(1) a single bond;

(2) $-Z_{11}-$;

(3) $-Z_{11}-S(O)_t-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; and

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

SO1818.021100

Z_7, Z_8, Z_9 and Z_{10};

(1) are each independently selected from hydrogen and Z_6;

(2) Z_7 and Z_8, or Z_8 and Z_{10}, may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; or

(3) Z_7 or Z_8, together with Z_9, may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; and

Z_{11} and Z_{12} are each independently selected from:

(1) a single bond;

390

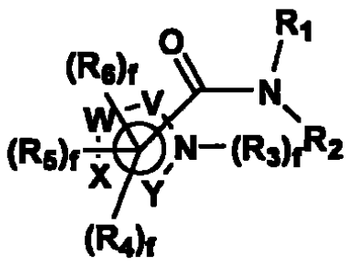
(2) alkylene;

(3) alkenylene; or

(4) alkynylene,

and salts, prodrugs and solvates thereof.

9. The compounds of claim 8 having the Formula Ia:



Formula Ia

where

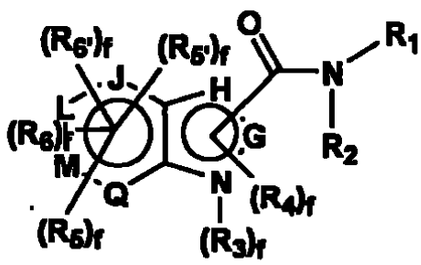
each of V, W, X and Y is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of V, W, X and Y is a carbon atom which may be substituted with $C(O)NR_1R_2$;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above and optionally, any two of R_1-R_6 taken together may form a ring as defined above,

and salts, prodrugs and solvates thereof.

391

10. The compounds of claim 8 having the Formula 1b:

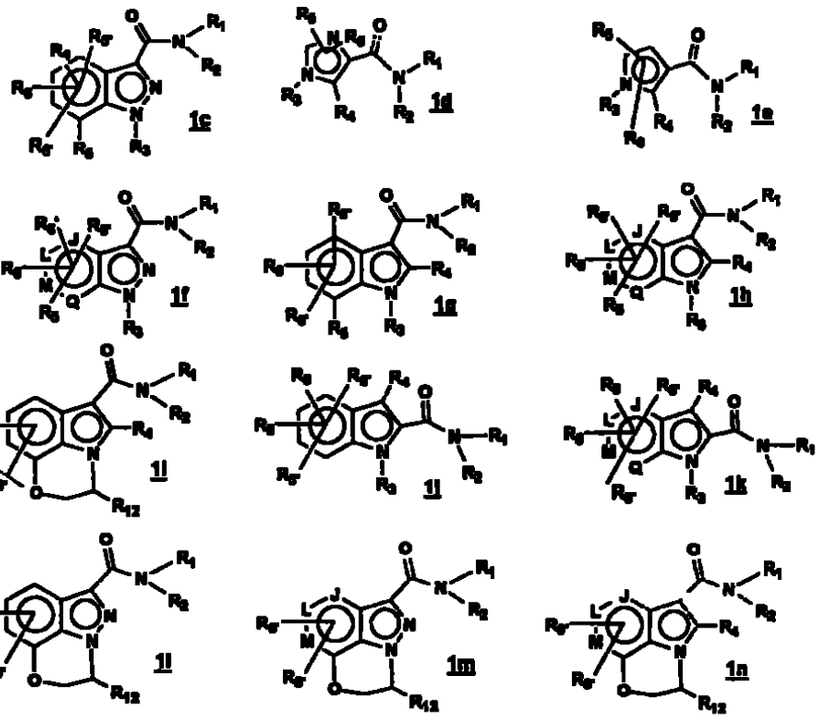


Formula 1b

Where each of G, H, J, L, M, and Q is a carbon atom or a nitrogen atom, at least one of G and H is a carbon atom which may be substituted with $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above, $R_{5'}$ and $R_{6'}$ are selected from the same groups as defined for R_5 and R_6 and optionally, any two of R_1-R_6 taken together can form a ring as defined above, and salts, prodrugs and solvates thereof.

392

11. The compounds of claim 8 selected from the group consisting of



Wherein one of J, L, M and Q is nitrogen and the remainder are carbon; each of R_3 and R_{12} are independently selected from C_1-C_4 alkyl-amino such as CH_2CH_2-morpholino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl ether; alkylaryl, aryl, alkylheteroaryl, and heteroaryl;

R_4 is selected from hydrogen, methyl, methoxy, ethyl, isopropyl, and phenyl;

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$ are selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, aryloxy, alkylaryloxy, nitrite, cyano, alkylamide, arylamide and halide, or R_5 and R_6 may together form a 6 membered ring containing oxygen and nitrogen which may be substituted with R_{12};

R_1 and R_2 are defined as above.

12. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of at least one compound of claim 8 and a pharmaceutically acceptable carrier

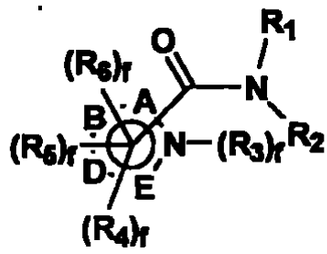
13. The pharmaceutical composition of claim 12 wherein the effective amount of the at least one compound is from about 0.1 to 100 mg/kg/day.

14. The pharmaceutical composition of claim 12 in a form suitable for a mode of administration selected from the group consisting of oral, sublingual, buccal, parenteral, nasal and rectal.

15. The pharmaceutical composition of claim 12 in a form selected from the group consisting of tablets, capsules, granules, powders, injection liquids, infusion liquids, inhalation sprays, creams, ointments and suppositories.

16. A method of treating respiratory diseases in a warm blooded animal comprising administering to said warm blooded animal a respiratory disease treating effective amount of at least one compound of claim 8.

17. A method of treating non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases in a warm-blooded animal comprising administering to said warm-blooded animal an effective amount of at least one compound of Formula 1:



Formula 1

5012181818.021100

394

where

each of A, B, D and E is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of A, B, D and E is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

optionally, two of A, B, D and E are adjacent carbon atoms and can be fused to form a 6-membered bicyclic aryl or a 6-membered bicyclic heteroaryl ring, which 6-membered bicyclic aryl ring contains only nitrogen as its heteroatom or heteroatoms;

f is 0 or 1;

any one of R_4, R_5 and R_6 may, if present, be substituted at any position in the bicyclic compound;

N is nitrogen;

R_1 and R_2;

(1) are each independently selected from:

(I) hydrogen or R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; and

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_3, R_4, R_5 and R_6 are each independently selected from:

(1) hydrogen or R_7;

0118818.0211 0

395

(2) -OH or -OR_7;

(3) -NR_8R_9;

(4) -$(CH_2)_uSH$, -$(CH_2)_uSR_{10}$, or -$(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$ where u is independently selected from 0, 1, or 2;

R_7 is selected from alkyl, branched alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, aralkyl, alkylaryl, heterocyclo, heterocycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, amino acids and derivatives thereof (including amino acid amides and esters), each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

Any two of R_1-R_6 may join to form a 3-8 membered saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

R_8 and R_9:

(1) are each independently selected from hydrogen, R_7 or -$C(O)R_7$; or

(2) together with the nitrogen atom to which they are attached complete a 3- to 8-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2, and Z_3, which heterocyclic ring may optionally have fused to it an unsubstituted benzene ring or a benzene ring substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

09818.021100

R_{10} is selected from alkyl, alkenyl, or alkynyl, each of which may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3;

Z_1, Z_2, and Z_3 are each independently selected from:

(1) hydrogen or Z_6, where Z_6 is selected from (i) alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenylalkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl, cycloalkylaryl, heterocyclo, or heterocycloalkyl; (ii) a group (i) which may be itself substituted by one or more of the same or difference groups (i); or (iii) a group (i) or (ii) which may be substituted by one or more of the following groups (2) to (19);

(2) -OH or -OZ_6;

(3) -SH or -SZ_6;

(4) -C(O)$_q$H or -C(O)$_q$$Z_6$; where q is independently selected from 0, 1 or 2 including C(O)-OH and –C(O)$_1$O Z_6;

(3) -SO_3H; -S(O)$_q$$Z_6$; or S(O)$_q$N($Z_9$)$Z_6$;

(4) -C(O)N(R_1)OR_2

(5) -C(O)NR_1R_2

(8) halo;

(9) cyano;

(10) nitro;

(11) -Z_4-NZ_7Z_8;

(12) -Z_4N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8;

(13) -Z_4N(Z_{10})-Z_5-Z_6;

(14) -Z_4-N(Z_{10})-Z_3-H;

(15) oxo;

SO13810.P2100

397

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalkyl

(18) any two of Z_1, Z_2 and Z_3 may together be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are attached; or

(19) any two of Z_1, Z_2, and Z_3 may together be $-O-(CH_2)_q-O-$;

Z_4 and Z_5 are each independently selected from:

(1) a single bond;

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; and

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 and Z_{10}:

(1) are each independently selected from hydrogen and Z_6;

(2) Z_7 and Z_8, or Z_8 and Z_{10}, may together be alkylene or alkenylene, completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the atoms to which they are

0120'8181 t0S

398

attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; or

(3) Z_7 or Z_8, together with Z_9, may be alkylene or alkenylene completing a 3- to 8-membered saturated or unsaturated ring together with the nitrogen atoms to which they are attached, which ring may be unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from Z_1, Z_2 and Z_3; and

Z_{11} and Z_{12} are each independently selected from:

(1) a single bond;

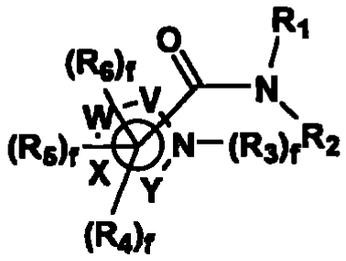
(2) alkylene;

(3) alkenylene; or

(4) alkynylene,

and salts, prodrugs and solvates thereof.

18. The method of claim 17 wherein the compound of Formula 1 has the Formula 1a:



Formula 1a

DOTTZD'AT T8T0S

399

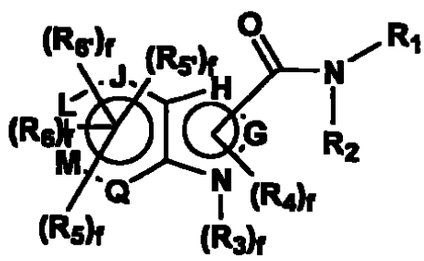
where

each of V, W, X and Y is a carbon atom or a nitrogen atom, and at least one of V, W, X and Y is a carbon atom which is substituted with $C(O)NR_1R_2$;

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above and optionally, any two of R_1-R_6 taken together may form a ring as defined above,

and salts, prodrugs and solvates thereof.

19. The method of claim 17 wherein the compound of Formula 1 has the Formula 1b:



Formula 1b

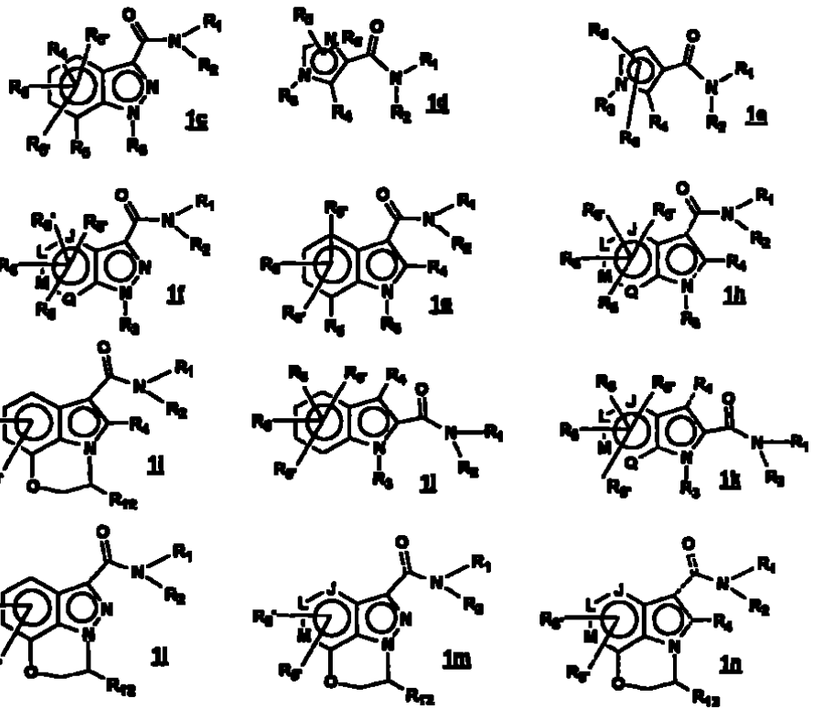
where each of G, H, J, L, M, and Q is a carbon atom or a nitrogen atom, at least one of G and H is a carbon atom which may be substituted with $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and f are as defined above, $R_{5'}$ and $R_{6'}$ are selected from the same groups as defined for R_5 and R_6, and optionally, any two of R_1-R_6 taken together can form a ring as defined above

and salts, prodrugs and solvates thereof.

60181818 - 211100

400

20. The method of claim 17 wherein the compound of Formula 1 is selected from the group consisting of



Wherein one of J, L, M and Q is nitrogen and the remainder are carbon; each of R_3 and R_{12} are independently selected from C_1-C_4 alkyl-amino such as CH_2CH_2-morpholino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl ether; alkylaryl, aryl, alkylheteroaryl, and heteroaryl;

R_4 is selected from hydrogen, methyl, methoxy, ethyl, isopropyl, and phenyl;

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$ are selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, aryl oxy, alkylaryloxy, nitrite, cyano, alkylamide, arylamide and halide or R_5 and R_6 may together form a 6 membered ring containing oxygen and nitrogen which may be substituted with R_{12}; and

R_1, and R_2 are defined as above.

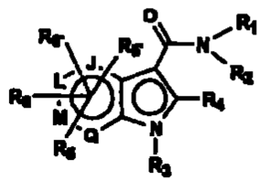
401

21. The method of claim 17 wherein the non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases are selected from the group consisting of leukocyte mediated diseases, autoimmune diseases, and FC epsilon induced degranulation diseases.

22. The method of claim 17 wherein the non-respiratory cannabinoid receptor-mediated diseases are selected from the group consisting of transplant rejection, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, lupus, graft v. host disease, T-cell mediated hypersensitivity disease, psoriasis, Hashimoto's thyroiditis, Guillain-Barre syndrome, cancer, contact dermatitis, allergic rhinitis, and ischemic or reperfusion injury.

23. The method of claim 17 comprising administering to said warm blooded animal said cannabinoid receptor modulator of Formula 1 with at least one therapeutic agent suitable for treating a non-respiratory cannbinoid receptor-mediated diseases.

24. A method of producing a compound of the formula 1h

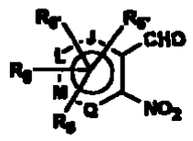


1h

comprising:

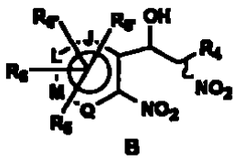
reacting a compound of formula A;

402



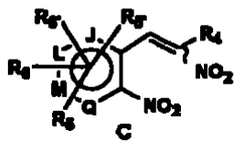
A

with a nitroalkyl and a halide salt in the presence of 18-crown-6 to form a resulting compound of formula B;



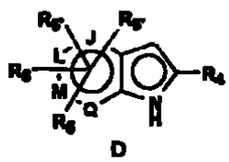
B

reacting compound B with acetic anhydride and a fluorine containing agent in the presence of 18-crown-6 to give a compound of formula C;



C

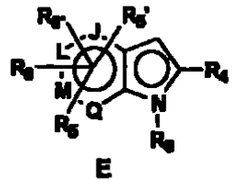
reducing the compound C under standard hydrogenation conditions in a solvent to provide a compound of formula D;



D

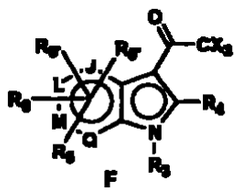
403

treating the compound of formula D with an R_6-halide in the presence of a base and a solvent to form a compound of formula E;



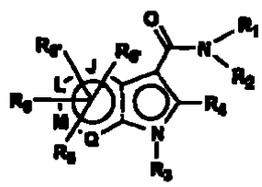
E

treating the compound of formula E with trihaloacetyl halide optionally in the presence of a base and a solvent to give a compound of formula F; and



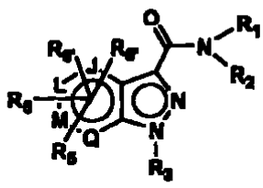
F

treating the compound of formula F with an amine in the presence of a base to form an amide of formula 1h.



1h

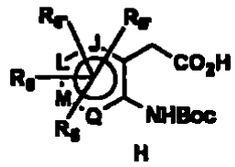
25. A method of producing a compound of formula 1f



1f

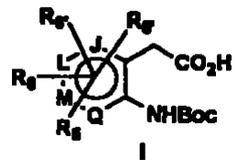
comprising:

reacting a compound of formula H;



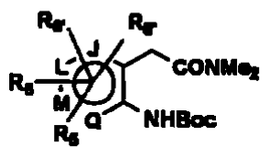
H

with an alkyl lithium and carbon dioxide to form a compound of formula I;



I

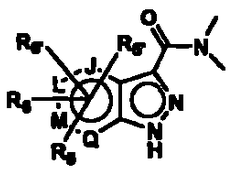
reacting the compound of formula I with a dialkyl amine under standard amide bond conditions to form a compound of formula J;



J

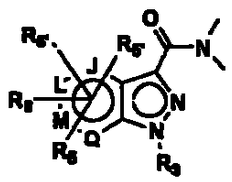
treating the compound of formula J with a nitrite in aqueous acid at an elevated temperature to give a compound of formula K;

405



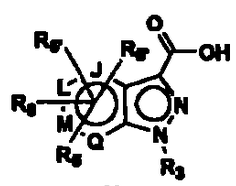
K

treating the compound of formula K with R_3-X in the presence of a base to give a compound of formula L;



L

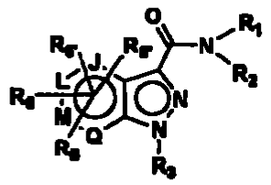
hydrolyzing the compound of formula L under aqueous basic conditions to produce a compound of formula M;



M

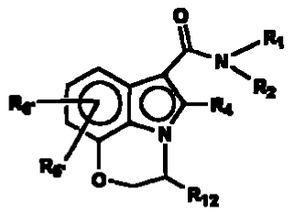
reacting the compound of formula M with an amine under standard amide bond coupling conditions to provide a compound of formula 1f;

406



1f

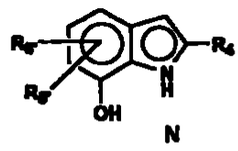
26. A method of producing a compound of formula 1i:



1i

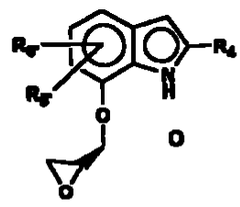
where $R_{12} = CH_2\text{-}X_1\text{-}R_{11}$

which comprises reacting a compound of formula N;



N

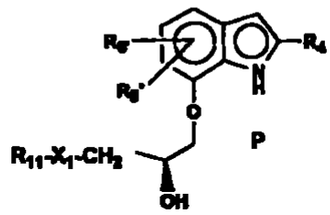
with (R)-(+)-glycidol under standard Mitsunobu conditions to give a compound of formula O;



O

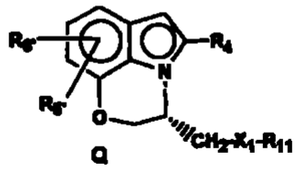
reacting the compound of formula O with a nucleophile $R_{11}\text{-}X_1$ (or $R_{11}\text{-}X_1\text{-}H$ where H is hydrogen) to give a compound of formula P;

0 1120.811811205



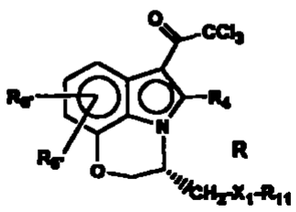
P

reacting the compound of formula P under Mitsunobu conditions to give a compound of formula Q;



Q

reacting the compound formula Q with tribaloacetyl halide at an elevated temperature to give a compound of formula R;

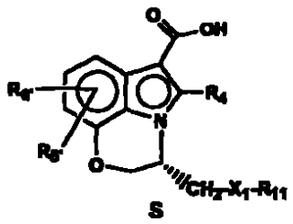


R

hydrolyzing the compound of formula R under basic conditions to give a compound of formula S; and

EO1918115 .021100

406



S

reacting the compound of formula S with an amine under standard amide bond coupling conditions to give a compound of formula Ii.

D 1120'8181809

409

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A QUIENES PUEDA LLEGAR LA PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

11 de Octubre del 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA A LA MISMA SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTÉNTICA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE ABAJO IDENTIFICADA, QUE CUMPLE CON LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACIÓN CONFORME A LA 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/181,818
FECHA DE PRESENTACIÓN: 11 *de Febrero del 2000*

(SELLO) **Por Autoridad del**
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(Rúbrica)
H. PHILLIPS
Funcionario de Certificaciones

410

CARÁTULA PARA SOLICITUD PROVISIONAL

Esta es una petición para la presentación de una SOLICITUD PROVISIONAL según la 37 CFR 1.53(b)(2)

Expediente del Abogado	177.1.001	Imprima un signo mas (+) dentro de este recuadro	+

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL INTERMEDIA	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
LEFTHERIS	KATERINA		92 RICHMOND DRIVE, SKILLMAN, NJ 08558
ZHAO	RULIN		42 MANLEY ROAD, PENNINGTON, NJ 08534
CHEN	BANG-CHI		28 MARION DRIVE, PLAINSBORO, NJ 08536
KIENER	PETER		2 SADDLEVIEW LANE, DOYLESTOWN, PA 18901
WU	HONG		315 WHITE PINE CIRCLE, LAWRENCEVILLE, NJ 08648
PANDIT	CHENNAGIRI	R.	31A RELER LANE, SOMERSET, NJ 08873
WROBLESKI	STEVEN		20A WREN SONG ROAD, YARDLEY, PA 19067
CHEN	PING		21 DERBY CHASE COURT, BELLE MEAD, NJ 08502
HYNES, JR.	JOHN		95 DISPATCH DRIVE, WASHINGTON CROSSING, PA 18977
LONGPHRE	MALINDA		82 NASSAU STREET, 3B, PRINCETON, NJ 08540
NORRIS	DEREK	J.	52 MANLEY ROAD, PENNINGTON, NJ 08534
SPERGEL	STEVEN		1807 JERICHO DRIVE, WARRINGTON, PA 18976

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (280 caracteres máximo)

Invención: MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES, SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

Allen R. Kipnes
Watov & Kipnes
P.O. Box 247
Princeton Junction

ESTADO	New Jersey	CÓDIGO POSTAL	08520	PAÍS	Estados Unidos de América

PARTES ANEXADAS DE LA SOLICITUD (marque todas las que apliquen)

X	Especificación	Número de páginas	95		Declaración de Pequeña Entidad
	Dibujos	Número de páginas			Otro (Reivindicaciones)

FORMA DE PAGO (marque una opción)

[X] Se adjunta un cheque o money order para cubrir los derechos por presentación Provisional	**CANTIDAD POR DERECHOS POR PRESENTACIÓN PROVISIONAL $ 150.00**
[ ] Por la presente se autoriza al Comisionado a cobrar los derechos por presentación y acreditarlos a la Cuenta de Depósito Número: 23-0510.	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

[X] No.

[ ] Sí, el nombre de la agencia de los Estados Unidos y el número de contrato con el Gobierno son:

Respetuosamente,
(Rúbrica) Fecha: 11 de Febrero del 2000.

NOMBRE A MÁQUINA O IMPRESO Allen R. Kipnes No. de Registro: 28,433
(si es apropiado)

[ ] Inventores adicionales se están nombrando en hojas numeradas por separado anexas a la presente

411

ÚNICAMENTE PARA PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISI NAL

Declaración de Carga de Trabajo: Se estima un tiempo de: 2 horas para completar esta forma. El tiempo variará dependiendo de las necesidades del caso individual. Cualquier comentario respecto al tiempo que usted requiera para completar esta forma, deberá ser enviado a la Oficina de la División Auxiliar de Calidad y Mejoras, Oficina de Patentes y Marcas, Washington, DC 20231, y a la Oficina de Asuntos Informativos y Regulatorios, Administración y Presupuesto Administrativo (Proyecto 0651-00XX), Washington, DC 20503. NO ENVIAR HONORARIOS O FORMAS COMPLETAS A ESTA DIRECCIÓN, ENVIARLOS A: Comisionado de Patentes y Marcas, Washington, DC, 20231.

412

CERTIFICADO DE ENVÍO POR CORREO EXPRESO

NUMERO: EL338886655US
FECHA DE DEPOSITO: 11 de Febrero del 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE, EN LA FECHA INDICADA ARRIBA, HE DEPOSITADO ESTE DOCUMENTO O DERECHO, EN EL SERVICIO POSTAL DE LOS ESTADOS UNIDOS Y QUE SE ENVIÓ PARA SU ENTREGA AL COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS, WASHINGTON D.C. 20231 MEDIANTE EL SERVICIO DE "CORREO EXPRESO DE LA OFICINA POSTAL AL DESTINATARIO"
NOMBRE (IMPRESO) J.S. GARRETSON
Firma (Rúbrica)

MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES, SUS MÉTODOS DE PREPARACIÓN Y USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a moduladores de receptores canabinoides, incluyendo agonistas y composiciones de los mismos, a métodos para preparar esos compuestos y composiciones, y su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias, mediadas por los receptores canabinoides.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El THC, Delta-9, el componente activo principal de la mariguana, es un miembro de una gran familia de compuestos lipofílicos que median efectos tanto fisiológicos como psicotrópicos, incluyendo la inmunosupresión, analgesia, efectos antiinflamatorios, reducción de la emesis y alivio de la presión intraocular. Los canabinoides funcionan a través del enlazamiento selectivo a la familia de receptores acoplados a la proteína G canabinoide (CB1 y CB2). Se

414

han clonado dos subtipos de receptores canabinoides que incluyen el CB1 (L.A. Matsuda, S.J. Lolait, et al. Nature (1990) Vol. 346, 561-564) y el CB2 (S. Munro, K. Thomas, M. Abi-Shaar Nature (1993) Vol. 365, 61-65). El receptor CB1 se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, mientras que el receptor CB2 se distribuye principalmente en la periferia, incluyendo células que comprenden el sistema inmune.

Los compuestos que se enlazan a los receptores de la proteína G canabinoide, se describen en los documentos de Patente Europea Números EP 0570920 y EP 0444451; en las Publicaciones Internacionales Números WO 97/29079, WO 99/02499, WO 98/41519, y WO 9412466; Patentes Norteamericanas Números 4,371,720, 5,081,122, 5,292,736 y 5,013,387; y Patente Francesa No. FR 2735774, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se enfoca, en general, al uso de moduladores de receptores canabinoides, incluyendo los agonistas, en el tratamiento de enfermedades respiratorias, y a un grupo selecto de esos compuestos, para el tratamiento de una

415

variedad de enfermedades no respiratorias, que incluyen, aunque no se limitan a, enfermedades mediadas por los leucocitos. También se describen métodos de preparación de compuestos intermedios y moduladores de receptores canabinoides, selectos, así como a composiciones farmacéuticas útiles para esos propósitos.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad respiratoria, en un animal de sangre caliente, el cual comprende administrar al animal de sangre caliente, una cantidad, efectiva para el tratamiento de la enfermedad respiratoria, de al menos un modulador de receptores canabinoides. El modulador del receptor canabinoide, en cuestión, puede usarse solo o en combinación con compuestos conocidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias y composiciones que contengan los mismos.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método de tratamiento de enfermedades no respiratorias, mediadas por receptores canabinoides, en un animal de sangre caliente, el cual comprende administrar a ese animal de sangre caliente, una cantidad, efectiva para el tratamiento de la enfermedad no respiratoria mediada por el receptor

416

canabinoide, de al menos un compuesto de Fórmula 1, tal como se define posteriormente en la presente, en donde los compuestos preferidos están abarcados por las fórmulas 1a y 1b como se definen posteriormente en la presente.

Todavía en un aspecto adicional de la presente invención, se producen, en novedosos métodos de preparación, moduladores de receptores canabinoides y compuestos intermedios empleados para fabricar los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los moduladores de receptores canabinoides, de conformidad con la presente invención, se emplean típicamente en la forma de una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria. Los compuestos empleados para este propósito se administran típicamente en una cantidad desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg/día. Los moduladores de receptores canabinoides, empleados en este aspecto de la presente invención, son preferentemente aquellos que median el receptor CB2.

Las composiciones farmacéuticas que

417

contienen al menos un modulador del receptor canabinoide, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, se pueden formular por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes, sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, saborizantes, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Los moduladores del receptor canabinoide se pueden administrar a través de cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingüalmente; bucalmente; parenteralmente; tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, soluciones o suspensiones, acuosas o no acuosas, inyectables, estériles); nasalmente, tal como por rociador para inhalación; tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios, en formulaciones unitarias de dosificación que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los

918

compuestos de la presente pueden administrarse por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación intermedia o la liberación prolongada pueden conseguirse a través del uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que contengan los compuestos de la presente, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, a través del uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la presente se pueden administrar también en la forma de liposomas.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente suspendente, metilcelulosa como un intensificador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente se pueden suministrar también a través de la

419

cavidad oral mediante la administración sublingüal y/o bucal. Las tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas secadas por congelación, son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el(los) compuesto(s) de la presente invención, con diluyentes de rápida disolución tales como el manitol, lactosa, sucrosa, y/o ciclodextrinas. También incluidos en esas formulaciones pueden encontrarse excipientes de alto peso molecular tales como las celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Esas formulaciones pueden incluir también un excipiente para ayudar a la adhesión a la mucosa, tales como la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa sódica (SCMC), el copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo Gantrez), y agentes para controlar la liberación tales como el copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden adicionar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes, para la facilidad de la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para la administración por inhalación o aerosol nasal, incluyen soluciones salinas que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados,

420

promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables o suspensiones que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmete aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como el manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica, u otros agentes dispersantes o humectantes y suspendentes, adecuados, que incluyan los monoglicéridos o diglicéridos, sintéticos, y ácidos grasos incluyendo el ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen los supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante, adecuado, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal, para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como la Plastibase (aceite mineral gelificado con

421

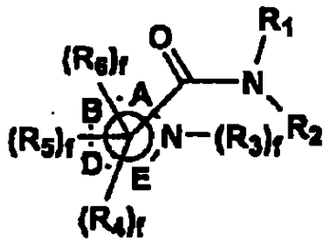
polietileno).

La cantidad efectiva de un compuesto empleado en la presente invención, puede determinarse a través de la experiencia ordinaria en la técnica, e incluye las cantidades de dosificación ejemplares para un humano adulto, desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, del compuesto activo, por día, que se puede administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la severidad de la condición en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, de la manera más preferente especies de mamíferos tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a trastornos inflamatorios, inmunológicos o asociados con las células

422

respiratorias.

Los moduladores del receptor canabinoide para el uso en el tratamiento de varias enfermedades mediadas por canabinoides, incluyendo enfermedades no respiratorias, son aquellos cubiertos por la fórmula 1. De esta manera, los compuestos de fórmula 1 mostrados abajo, son efectivos en el tratamiento, tanto de enfermedades respiratorias como de enfermedades no respiratorias.



Fórmula 1

en donde

cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes que se pueden fusionar para formar una anillo de arilo bicíclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo bicíclico de 6 miembros, en donde el anillo

423

de arilo biciclico de 6 miembros contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos,

f es 0 ó 1;

cualesquiera de R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, pueden estar en cualquier posición en el compuesto biciclico;

N es nitrógeno;

R_1 y R_2:

(1) cada uno se selecciona independientemente de:

(I) hidrógeno o R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; y

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, o

(2) junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3, anillos heterocíclico que puede tener opcionalmente fusionado al mismo un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3:

R_3, R_4, R_5 y R_6, se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) hidrógeno o R_7;

424

(2) -OH ó $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$;

(4) $-(CH_2)_uSH$, $-(CH_2)_uSR_{10}$, ó $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$

en donde u se selecciona independientemente de 0, 1, ó 2;

R_7 se selecciona de alquilo, alquilo ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aminoácidos y derivados de los mismos (incluyendo las amidas y ésteres de aminoácidos), cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados dé Z_1, Z_2, y uno o más (preferentemente, uno o dos) grupos Z_3;

Cualesquiera dos de R_1-R_6 pueden unirse para formar un anillo carbociclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo carbocíclico o heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente al mismo, un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

R_8 y R_9:

425

(1) se seleccionan independientemente de hidrógeno, R_7 ó $-C(O)R_7$; ó

(2) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente, al mismo, un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3,

R_{10} se selecciona de alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y uno o más (preferentemente, uno o dos) grupos Z_3;

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan independientemente de cada uno de:

(1) hidrógeno o Z_6, en donde Z_6 se selecciona de (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que puede estar sustituido por uno o más de los mismos o diferentes grupos (i); ó (iii) un

926

grupo (i) ó (ii) que puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (19),

(2) -OH ó $-OZ_6$;

(3) -SH ó $-SZ_6$;

(4) $-C(O)_qH$ ó $-C(O)_qZ_6$; en donde q se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2 incluyendo C(O)-OH y $-C(O)_qOZ_6$;

(5) $-SO_3H$; $-S(O)_qZ_6$; ó $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

(6) $-C(O)N(R_1)OR_2$

(7) $-C(O)NR_1R_2$

(8) halo;

(9) ciano;

(10) nitro;

(11) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(12) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$;

(13) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$;

(14) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

(15) oxo;

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalquilo

(18) cualesquiera de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados, o

(19) cualesquiera dos de Z_1, Z_2 y Z_3,

427

pueden conjuntamente ser $-O-(CH_2)_q-O-$:

Z_4 y Z_5, se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) un enlace sencillo

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; y

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 y Z_{10}:

(1) cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y Z_6,

(2) Z_7 y Z_8, o Z_6, y Z_{10}, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno, que complete un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados, anillo que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; ó

(3) Z_7 ó Z_8, conjuntamente con Z_9, pueden ser alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están enlazados, anillo que puede estar sustituido o insustituido con

428

uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; y Z_{11} y Z_{12} se seleccionan independientemente de:

(1) un enlace sencillo;

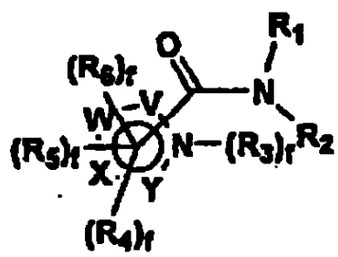
(2) alquileno;

(3) alquenileno; ó

(4) alquinileno,

y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

Incluidos entre los compuestos de Fórmula 1 de la presente invención, que se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias y no respiratorias, se encuentran aquellos compuestos de Fórmula 1a y 1b mostrados posteriormente.



Fórmula 1a

en donde

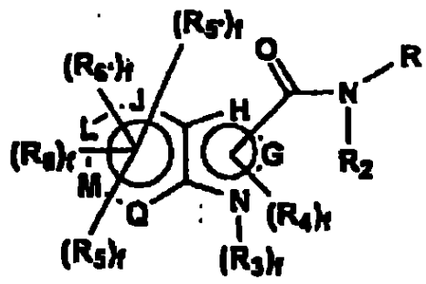
cada uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

R_1, R_2 R_3, R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron

429

anteriormente y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6 tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente, y sales, profármacos y solvatos de los mismos;

y



Fórmula 1b

en donde cada uno de G, H, J, L, M y Q es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, al menos uno de G y H es un átomo de carbono que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3 R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron anteriormente, R_5, y R_6 se seleccionan de los mismos grupos definidos para R_5 y R_6, y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6, tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente, y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

430

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen sus enantiómeros, diastereómeros, y tautómeros, individuales.

Los compuestos preferidos abarcados por la Fórmula 1 son aquellos compuestos en donde;

Cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E, es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)N\ R_1R_2$, opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes y se pueden fusionar a un anillo de heteroarilo biciclico de 6 miembros o de arilo biciclico de 6 miembros, en donde el anillo de arilo biciclico de 6 miembros contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos, en donde cada uno de R_3, R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, puede ser sustituido en cualquier posición en el compuesto biciclico:

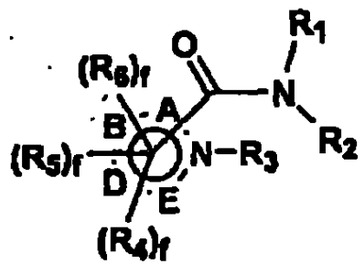
opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se describió anteriormente, la presente invención abarca compuestos de amida de la

431

Fórmula 1 siguiente, y sales de los mismos, para el uso como un modulador del receptor CB2:



Fórmula 1

en donde

cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)NR_1R_2$,

opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes que pueden fusionarse para formar un anillo de arilo bicíclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo bicíclico de 6 miembros, anillo de arilo bicíclico, de 6 miembros, que contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos;

f es 0 ó 1;

cualesquiera de R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, puede estar en cualquier posición en el compuesto bicíclico;

432

N es nitrógeno,

R_1, y R_2:

(1) son cada uno independientemente:

(I) hidrógeno ó R_7;

(LI) $-Z_4-R_7$, y

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, ó

(2) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3, anillo heterocíclico que puede tener opcionalmente fusionado al mismo, un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3.

R_3, R_4, R_5 y R_6, se seleccionan cada uno, independientemente, de:

(1) hidrógeno o R_7;

(2) $-OH$ ó $-OR_7$,

(3) $-NR_8R_9$; y

(4) $-(CsH_2)_uSH$, $-(CH_2)_uSR_{10}$, ó $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$, en donde u se selecciona independientemente de 0, 1, ó 2;

R_7 se selecciona de alquilo, alquilo ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

433

cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aminoácidos y derivados de los mismos (incluyendo las amidas y ésteres de aminoácidos), cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y uno o más (preferentemente uno o dos) grupos Z_3;

Cualesquiera dos de R_1-R_6 se pueden unir para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo carbocíclico o heterocíclico que puede opcionalmente tener fusionado al mismo un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

R_8 y R_9:

(1) se seleccionan, cada uno, independientemente, de hidrógeno, R_7 ó $-C(O)R_7$; ó

(2) junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que está insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3, anillo

934

heterocíclico que puede tener fusionado al mismo un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3,

R_{10} se selecciona de alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y uno o más (preferentemente uno o dos) grupos Z_3;

Z_1, Z_2, y Z_3 se seleccionan, independientemente, de:

(1) hidrógeno o Z_6, en donde Z_6 se selecciona de (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que puede estar sustituido por uno o más grupos iguales o diferentes (i); ó (iii) un grupo (i) o (ii) que puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos del (2) al (19);

(2) -OH ó $-OZ_6$;

(3) -SH ó $-SZ_6$;

(4) $-C(O)_qH$ ó $-C(O)_qZ_6$; en donde q se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2 incluyendo C(O)-OH y $-C(O)_qOZ_6$;

(5) $-SO_3H$; $-S(O)_qZ_6$; ó $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

435

(6) $-C(O)N(R_1)OR_2$;

(7) $-C(O)NR_1R_2$;

(8) halo;

(9) ciano;

(10) nitro;

(11) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(12) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$;

(13) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$;

(14) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

(15) oxo;

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalquilo;

(18) cualesquiera de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden ser, conjuntamente, alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados; y

(19) cualesquiera dos de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden conjuntamente ser $-O-(CH_2)_q-O-$;

Z_4 y Z_5, se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) un enlace sencillo;

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

436

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; y

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 y Z_{10}:

(1) cada uno se selecciona, independientemente, de hidrógeno o Z_6;

(2) Z_7 y Z_8, o Z_6 y Z_{10}, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno, que complete un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados, anillo que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, Z_3; ó

(3) Z_7 o Z_8, conjuntamente con Z_9, pueden ser alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, junto con los átomos de nitrógeno al cual están enlazados, anillo que puede estar sustituido o insustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3; y

Z_{11} y Z_{12} se seleccionan cada uno, independientemente, de:

(1) un enlace sencillo;

(2) alquileno

(3) alquenileno; o

(4) alquinileno.

437

Los compuestos de Fórmula 1, incluyen sus enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y sales, profármacos y solvatos, farmacéuticamente aceptables, de los mismos.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula 1 y métodos para el tratamiento de trastornos asociados con el CB2, usando los compuestos de fórmula 1.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula 1 y sales de los mismos, en donde;

cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

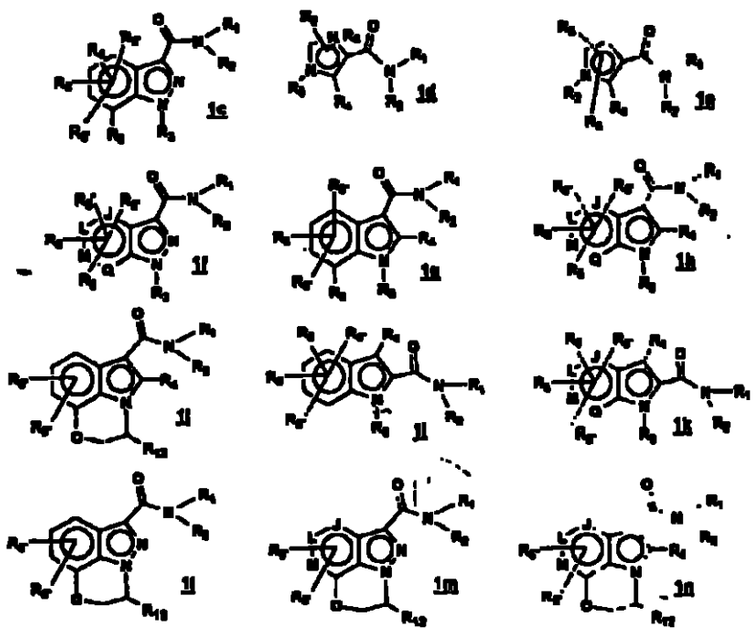
opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes y pueden estar fusionados a un anillo de arilo bicíclico de 6 miembros o a un anillo de heteroarilo bicíclico de 6 miembros, anillo de arilo bicíclico de 6 miembros que contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos, en donde cada uno de R_3, R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, puede estar sustituido en cualquier posición en el compuesto bicíclico;

opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6, pueden unirse

438

para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros.

Los compuestos de la invención, particularmente preferidos, son compuestos de Fórmula 1 representados por las siguientes estructuras:



En donde uno de J, L, M y Q es nitrógeno y el resto son carbono, cada uno de R; y R_{12} se seleccionan independientemente de alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono tal como CH_2CH_2-morfolino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, éter alquílico de 1 a 6 átomos de carbono; alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo,

439

R_4 se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etilo, isopropilo, y fenilo;

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$, se seleccionan de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi, alquilariloxi, nitrilo, ciano, alquilamida, arilamida y haluro, o R_5 y R_6 pueden formar conjuntamente un anillo de 6 miembros que contenga oxígeno y nitrógeno, que pueda estar sustituido con R_{12}; y

R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente.

Los siguientes con definiciones de términos usados en esta especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término, en la presente, aplica a ese grupo o término a través de toda la presente especificación, de manera individual o como parte de otro grupo, al menos que se indique de otra manera.

Los términos "alqu" o "alquil" se refieren a grupos de hidrocarburos de cadena recta o ramificada, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, de 2 a

440

10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, que tienen al menos un doble enlace. En donde un grupo alquenilo esté enlazado a un átomo de nitrógeno, se prefiere que ese grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que contenga un doble enlace.

El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena recta o ramificada, de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, que tengan al menos un triple enlace. En donde el grupo alquinilo esté enlazado o un átomo de nitrógeno, se prefiere que ese grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que contenga un triple enlace.

El término "alquileno" se refiere a un puente de cadena recta, de 1 a 5 átomos de carbono, conectado por enlaces sencillos (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$ en donde x es un número de 1 a 5), que puede estar sustituido con una cantidad de 1 a 3 grupos alquilo inferior.

El término "alquenileno" se refiere a un puente de cadena recta de 2 a 5 átomos de carbono, que tiene uno o dos dobles enlaces que están conectados por enlaces sencillos y que pueden estar sustituidos con una cantidad de 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquenileno ejemplares son $-CH=CH-CH=CH-$ $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y

441

$-CH(C_2H_5)-CH=CH-$

El término, "alquinileno" se refiere a un puente de cadena recta de 2 a 5 átomos de carbono, que tiene un triple enlace en el mismo, está conectado por enlaces sencillos, y puede estar sustituido con una cantidad de 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los grupos alquinileno ejemplares son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$.

Los términos "ar" o "aril" se refieren a grupos cíclicos aromáticos, por ejemplo sistemas de anillos monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros o tricíclicos de 12 miembros, que contienen una cantidad de 6 a 14 átomos de carbono.

Los grupos arilo ejemplares incluyen el fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" se refieren a grupos de hidrocarburo cíclico de 3 a 12 átomos de carbono.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren al flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "anillo insaturado" incluye anillos aromáticos y parcialmente insaturados.

Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a los grupos totalmente saturados o insaturados, que incluyen

442

los grupos cíclicos aromáticos (es decir "heteroarilo"), por ejemplo sistemas de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o triciclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contenga un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contenga un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de los átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden hacerse cuaternarios opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

Los grupos heterocíclicos, monocíclicos, ejemplares, incluyen el pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo,

443

pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos, bicíclicos, ejemplares, incluyen el indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como el furo [2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como el 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

Los grupos heterocíclicos, tricíclicos, ejemplares, incluyen el carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos.

Los grupos heteroarilo, ejemplares, incluyen el pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo,

444

oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

En donde q sea 1 ó 2, "$-C(O)_qH$" denota $-C(O)-H$ ó $-C(O)-OH$. "$-C(O)_qR_6$" ó "$C(O)_qZ_6$" denota, respectivamente, $-C(O)-R_6$, ó $-C(O)-OR_6$, o $-C(O)-Z_6$, ó $-C(O)-OZ_6$; "$-O-C(O)_qR_6$" ó "$-O-C(O)_qZ_6$" denota, respectivamente, $-O-C(O)-R_6$, o $-O-C(O)-OR_6$, ó $-O-C(O)-Z_6$ ó $-O-C(O)-OZ_6$; y "$-S(O)_qR_6$" ó "$-S(O)_qZ_6$, denota, respectivamente, $-SO-R_6$ ó $-SO_2-R_6$ ó $-SO-Z_6$ ó $-SO_2-Z_6$.

Los compuestos de Fórmula 1 incluyen sales, profármacos y solvatos. El término "sal(es)", tal como se emplea en la presente, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Los iones anfotéricos (sales internas o interiores) se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se usa en la presente (y pueden estar formados, por ejemplo, en donde los sustituyentes R comprendan una porción ácida tal como un grupo carboxilo). También incluidas en la presente se encuentran las sales de amonio cuaternario tales como las sales de alquilamonio. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque son útiles otras

445

sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación, que pueden emplearse durante la preparación. Se pueden formar sales de los compuestos de fórmula 1, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipite o en un medio acuoso, seguido de la liofilización.

Las sales de adición de ácido, ejemplares, incluyen los acetatos (tales como aquellos formados con el ácido acético o con el ácido trihaloacético, por ejemplo, el ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como aquellos formados con el ácido sulfúrico),

446

sulfonatos (tales como aquellos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos, undecanoatos, y similares.

Las sales básicas ejemplares (formadas por ejemplo, en donde los sustituyentes R comprendan una porción ácida tal como un grupo carboxilo) incluyen las sales de amonio, las sales de metales alcalinos tales como las sales de sodio, litio y potasio, las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de calcio y magnesio, con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como las benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como la arginina, lisina, y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden hacerse cuaternarios con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los profármacos y solvatos de los

447

compuestos de la invención se contemplan también en la presente. El término "profármaco" tal como se emplea en la presente, denota un compuesto que, con la administración a un sujeto, sufre la conversión química por procesos metabólicos o químicos, para producir un compuesto de la Fórmula 1, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos de los compuestos de Fórmula 1 son preferentemente hidratos.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente, tales como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los sustituyentes R del compuesto de la Fórmula 1, incluyendo las formas enantioméricas y diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, substancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados por ejemplo, como racematos o con todos lo otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R tal como los definen las recomendaciones de la IUPAC 1974.

Los compuestos de Fórmula 1 se emplean típicamente como parte de una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable

448

para el tratamiento de enfermedades respiratorias y enfermedades no respiratorias. Los compuestos empleados para este propósito se administran típicamente en una cantidad desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg/día. Los compuestos de Fórmula 1 son especialmente efectivos en la mediación del receptor CB2.

La composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula 1, puede ser formulada, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes, sólidos o líquidos, convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, sabores, etc.), de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Los compuestos de Fórmula 1 se pueden administrar a través de cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sublingüalmente, bucalmente; parenteralmente, tal como por técnicas de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal, o por técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, inyectables, estériles); nasalmente como por rociador

449

para inhalación, tópicamente, tal como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contengan vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los compuestos de la presente se pueden basar en la liberación inmediata o en la liberación prolongada, mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprendan los compuestos de la presente, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los compuestos de la presente se pueden administrar también por liposomas.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente suspendente, metilcelulosa como un intensificador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes tales como aquellos conocidos en la técnica; y tabletas de liberación inmediata que pueden contener por ejemplo, celuloso microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes,

450

extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes tales como aquellos conocidos en la técnica. Los compuestos de la presente se pueden suministrar también a través de la cavidad oral mediante la administración sublingual y/o bucal. Tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas secadas por congelación son formas ejemplares que se pueden usar. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el(los) compuesto(s) de la presente, con diluyentes de rápida disolución tal como el manitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas. También incluidas en esas formulaciones pueden encontrarse excipientes de alto peso molecular tales como celulosa (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Esas formulaciones pueden incluir también un excipiente para auxiliar a la adhesión en la mucosa, tales como la hidroxipopilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tal como el copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden adicionar lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizantes, para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para aerosol nasal o para la administración por inhalación, incluyen

soluciones salinas que pueden contener por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como aquellos conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen las soluciones o suspensiones inyectables, que pueden contener por ejemplo, diluyentes o solventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como el manitol, 1,3-butandiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y suspendentes, adecuados, incluyendo los monoglicéridos o diglicéridos, sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo el ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como la manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a las temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

452

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un portador tópico tal como la plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por una persona de experiencia ordinaria en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un humano adulto, desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, del compuesto activo, por día, que se puede administrar en una sola dosis o en la forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular, puede variarse y dependerá de cierta variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, de la estabilidad metabólica y de la duración de acción de ese compuesto, de la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, combinación de fármacos, y severidad de la condición en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, de la manera más preferente la especie mamífera tales como humanos, y animales

453

domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a trastornos por la activación de los leucocitos o asociados con la células respiratorias.

Métodos de Preparación

Los compuestos de Fórmula 1, se pueden preparar haciendo referencia a los métodos ilustrados en los siguientes Esquemas del A al G. Como se muestra en los mismos, el producto final es un compuesto que tiene la misma fórmula estructural que la Fórmula 1. Se comprenderá que cualquier compuesto de la fórmula 1 se puede producir por el Esquema A y B mediante la selección adecuada de grupos apropiados para cada uno de A, B, D, E y R_1 - R_6. Los Esquemas del C al G muestran la preparación de compuestos intermedios que se emplean en los Esquemas A y B como materiales de partida para la preparación de los compuestos de Fórmula 1. Los solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción, pueden ser seleccionados fácilmente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia, en su totalidad. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o pueden ser preparados fácilmente por

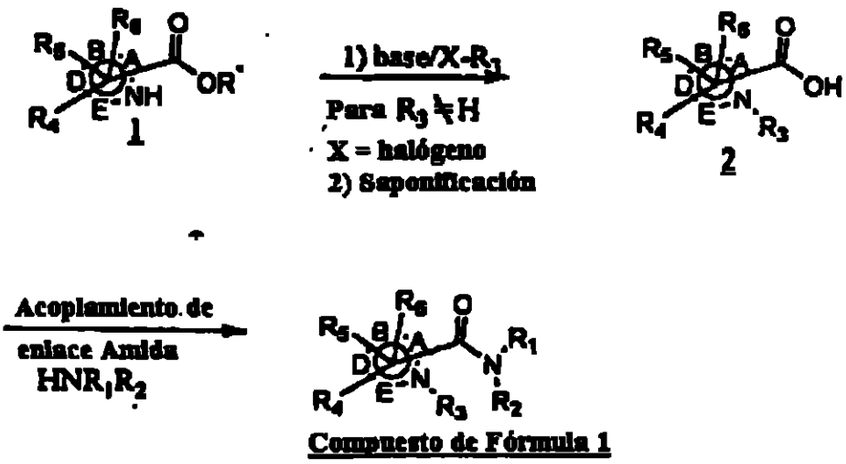
454

una persona de experiencia en la técnica. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en la presente o en otra parte de la especificación o como se especifique.

Los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo con materiales de partida y/o reactivos, en solución o alternativamente, en donde sea apropiado, con uno o más materiales o reactivos de partida unidos a un soporte sólido (ver(1) Thompson, L.A., Ellman, J.A., *Chemical Reviews*, 96, 555-600 (1996); (2) Terrett, N.K, Gardner, M., Gordon, D.W., Kobylecki, R.J., Steele, J., Tetrahedron, 51, 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M.A., Barrett, R. W. Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gordon, E. M., *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M., Barret, R. W., Dower, W. J., Fodor, S.P. A. Gallop. M. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37, 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., von dem Bussche Hünnefeld, Lansky, A, Zechel, C., *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35-2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, Lansky, A., Zechel, C., *Angewandte Chemie*, 108, 2436-2487 (1996); y (7) Sofia, M. J., *Drugs Discovery Today*, 1, 27-34 (1996)).

455

Esquema A



El Esquema A ilustra un método general para un compuesto de Fórmula 1. Un Compuesto de partida 1 se puede tratar con una base tal como el hidruro de sodio, carbonato de potasio, hexametildisilazuro de sodio/potasio o diisopropilamida de litio (LDA), y un agente de alquilación R_3X, en donde X es un grupo saliente tal como un halógeno o un triflato y R_3 es preferentemente alquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilo, seguido de la saponificación con una base acuosa tal como el hidróxido de litio, para dar el Compuesto 2. R* en el Compuesto de partida 1, es un grupo protector de carboxilo tal como alquilo, arilalquilo. El Compuesto

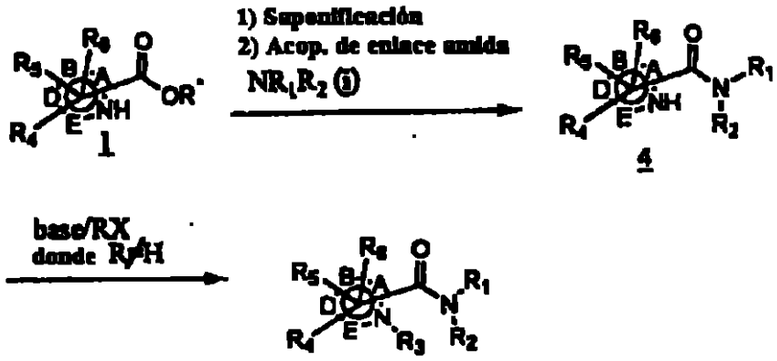
456

2 se puede hacer reaccionar con un amina, usando condiciones de reacción bien conocidas en la técnica para la síntesis de enlaces peptídicos (ver por ejemplo, Bodanszky and Bodansz, La Práctica de la Química de los Péptidos, Springer-Verlag, 1984; Bodanszky, Principios de Síntesis de Péptidos, Springer-Verlag, 1984) para dar un Compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, los reactivos que activan el grupo carboxilo del Compuesto 2 para la reacción con la amina, incluyen el cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (cloruro BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU), y carbodiimidas tales como la diciclohexilcarbodiimida (DCC) ó 3-etil-3'-(dimetilamino)propilcarbodiimida (EDCI) ya sea solas o en combinación con un hidroxibenzotriazol. Alternativamente, el compuesto intermedio de éster, activado, se puede aislar y luego tratar con una amina apropiada en un solvente no prótico tal como el tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) en la presencia de una base, por ejemplo una base orgánica tal como el hexametildisilazuro de sodio/potasio, trietilamina, diisopropiletilamina ó 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-

457

eno (DBU), o una base inorgánica tal como el carbonato de sodio, potasio o cesio, o el hidruro de sodio o potasio. Alternativamente, el Compuesto 2, se puede preparar por ejemplo, mediante la reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, seguido de la reacción subsecuente con una amina, para proporcionar un compuesto de Fórmula 1.

Esquema B



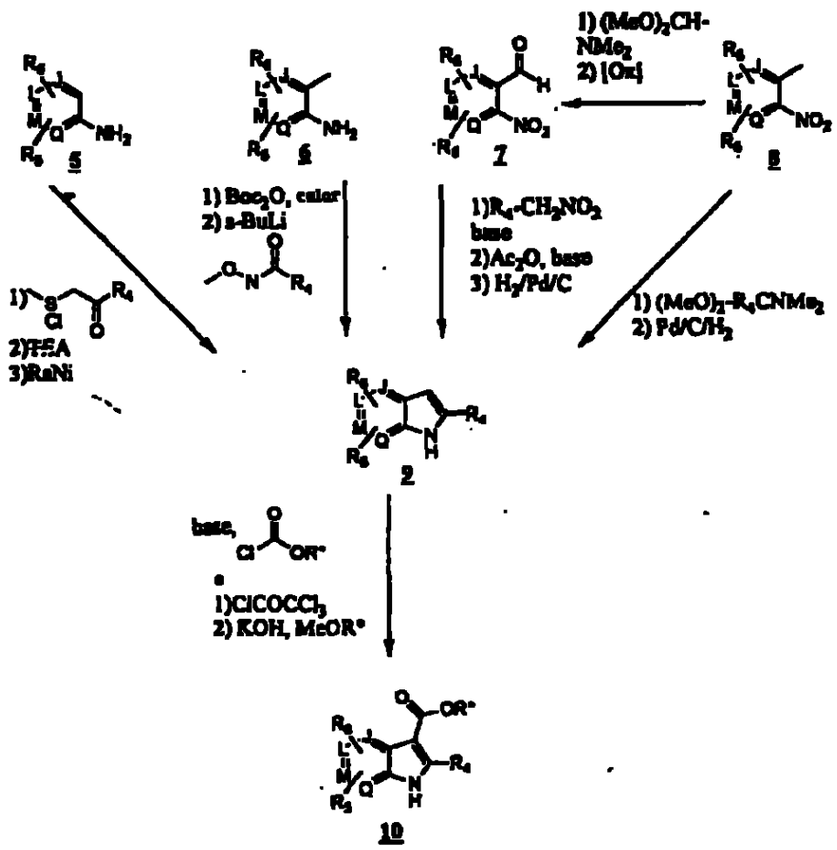
Compuesto de Fórmula 1

Alternativamente, como se muestra en el esquema B, el Compuesto de partida 1, se puede saponificar seguido del tratamiento con una amina, bajo condiciones estándares para la formación del enlace amida (bosquejado arriba) para dar un Compuesto 4. El tratamiento del Compuesto 4 con una base adecuada y un

458

agente de alquilación R_3X (como se mencionó anteriormente para el esquema A) da un compuesto de Fórmula 1.

Esquema C



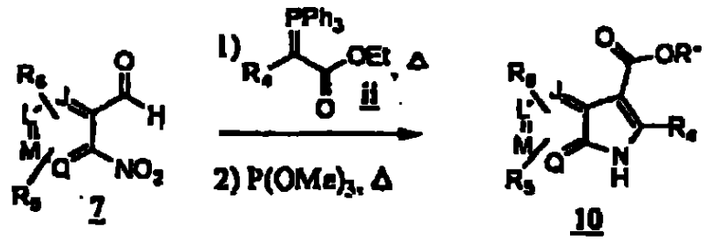
Los Esquemas C y D presentan métodos generales para la preparación de compuestos intermedios, heterocíclicos, fusionados, que se pueden usar como materiales de

459

partida en el Esquema A y B. El Compuesto 9 se puede preparar a partir del Compuesto 5 mediante el tratamiento con beta cetoclorosulfuros y una base tal como la amina trietílica, seguido de la desulfuración usando níquel Raney (Gassman et al. Journal of the American Chemical Society, 96, 5512-5517 (1974). Alternativamente, el Compuesto 9 se puede preparar a partir del Compuesto 6 mediante el tratamiento con un grupo protector anilina tal como Boc_2O (+-butiloxi carbonilo) seguido del tratamiento con un organolitio tal como el sec-BuLi, y un hidroxamato de O-Metilo. Alternativamente, el Compuesto 9 se puede preparar a partir del Compuesto 7 mediante el tratamiento con un nitroalcano, seguido de la acetilación e hidrogenación. Alternativamente, el Compuesto 9 se puede preparar a partir del Compuesto 8 mediante el tratamiento con un acetal dimetílico de alquilamida (tal como el acetal dimetílico de N,N-dimetilacetamida) seguido de la hidrogenación. El Compuesto 9 se puede convertir en el Compuesto 10 mediante el tratamiento con una base tal como el bromuro metílico de magnesio y un cloroformiato de alquilo tal como el cloroformiato de etilo. Alternativamente, el Compuesto 9 se puede convertir en el Compuesto 10 mediante el tratamiento con cloruro ácido de triclorometilo y una base tal como la

colidina, seguido de la conversión en un éster alquílico, con un alcóxido (tal como KOH) y un alcohol (tal como el metanol).

Esquema D

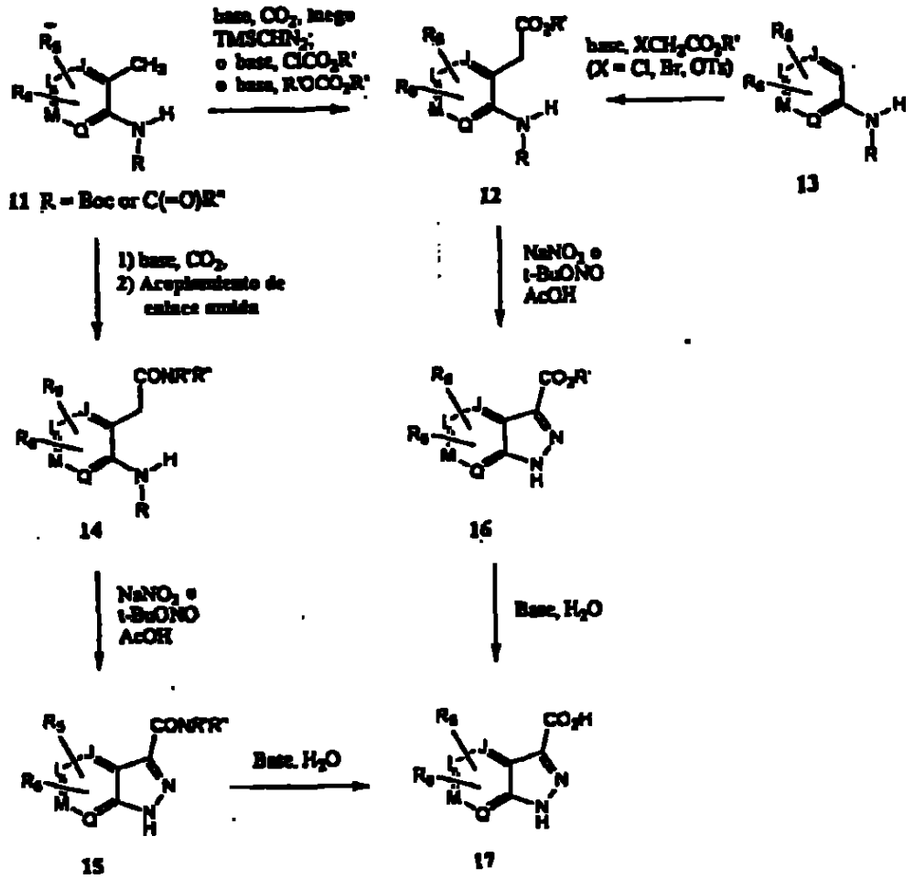


Como se muestra en el Esquema D, el Compuesto 10 se puede preparar directamente a partir del Compuesto 7 mediante el tratamiento con un reactivo de Wittig tal como ii seguido de la reducción/ciclización.

Los Esquemas E y F describen la formulación de otra clase de compuestos intermedios heterocíclicos. Estos compuestos se forman en compuestos de Fórmula 1 de conformidad con los métodos de los Esquemas A y B.

461

ESQUEMA E



Como se ilustra en el esquema E, el Compuesto **12** se puede preparar, ya sea a partir del Compuesto de partida **11**, a través de una secuencia de extensión de un carbono (la carboxilación con base y un agente adecuado) o a partir del Compuesto de partida **13**, a

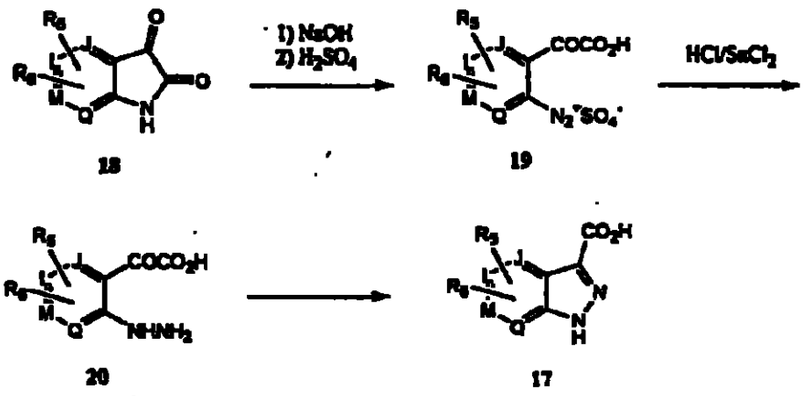
462

través de una secuencia de extensión de dos carbonos (alquilación con base y un agente adecuado). Alternativamente, el Compuesto de partida 11 se puede convertir el en Compuesto 14 a través de una secuencia de extensión de un carbono, similar, (carboxilación con base y un agente adecuado, seguido de un acoplamiento de enlace amida). El Compuesto 12 se puede tratar con un agente nitroso, tal como el nitrito de sodio, o nitruro de tert-butilo, para dar el Compuesto 16 mientras que el Compuesto 14 se puede convertir en el Compuesto 15 bajo las mismas condiciones. La hidrólisis catalizada con bases, ya sea del Compuesto 15 o del Compuesto 16 puede proporcionar el Compuesto de partida 17.

Alternativamente, el Compuesto intermedio 17 se puede preparar de acuerdo con el Esquema F en donde el Compuesto 18 se puede convertir en el Compuesto 19 mediante una apertura de anillo catalizada con bases, seguida de la diazotización. La reducción en el Compuesto 20 seguida por el cierre del anillo conduce al Compuesto 17.

463

Esquema F

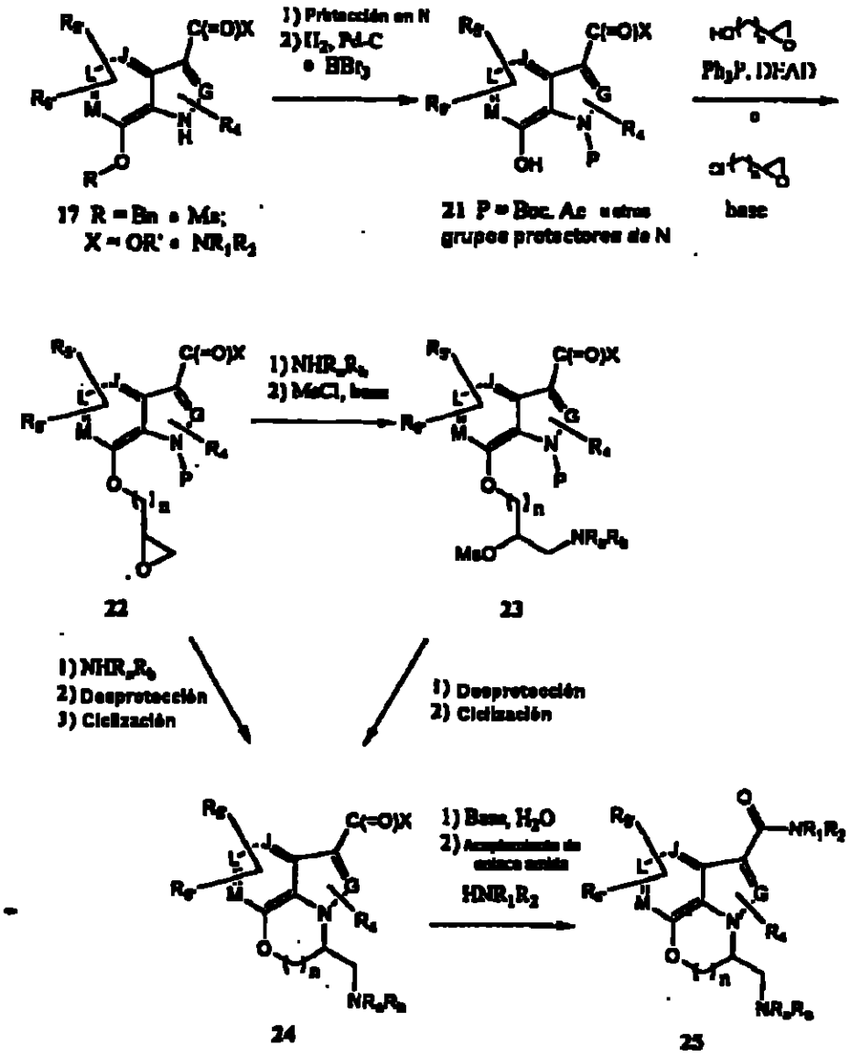


El esquema G como se muestra posteriormente, muestra un método de preparación de un producto final designado como Compuesto 25. El Compuesto intermedio 17 fue protegido en N y desenmascarado (remoción del O-bencilo u O-metilo) para dar el Compuesto 21. La O-alquilación del Compuesto 21 conduce al Compuesto 22, que, con el tratamiento con una amina adecuada, seguida de la mesilación de la porción alcohol, proporciona el Compuesto 23. La remoción del grupo protector N del Compuesto 23 seguida del cierre del anillo, produce el Compuesto 24. Alternativamente, el Compuesto 22 se puede convertir en el Compuesto 24 a través de una secuencia de tres etapas: a) la reacción con una amina adecuada, b) la remoción del grupo protector N; y c) la ciclización bajo las condiciones de Mitsunobu. La hidrólisis, catalizada con bases, del Compuesto 24, seguida por una reacción de acoplamiento de enlace amida,

464

con una amina adecuada, proporciona el Compuesto 25.

Esquema G



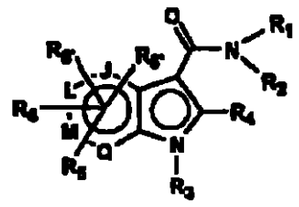
5

en donde R_a se selecciona independientemente de R_1

R_b se selecciona independientemente de R_2

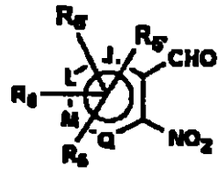
Además de los métodos descritos anteriormente, los compuestos 1f, 1h y 1i se pueden producir de conformidad con los siguientes métodos.

Los compuestos de fórmula 1h mostrados abajo



1h

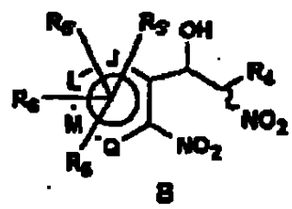
pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula A;



A

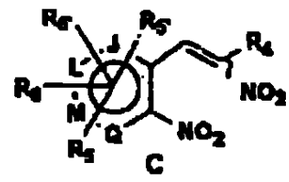
466

con un nitroalquilo bajo condiciones apropiadas tales como en la presencia de una sal haluro (por ejemplo fluoruro de potasio) y una corona éter (por ejemplo, 18-corona-6) para formar un compuesto resultante de fórmula B;



B

El compuesto B (alcohol) se convierte en un grupo saliente tal como con anhídrido acético en acetato de sodio y un agente que contenga fluoruro tal como KF en la presencia de 18-corona-6, para dar un compuesto de fórmula C:

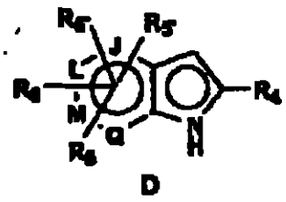


C

El compuesto de fórmula C se reduce bajo condiciones de hidrogenación estándares (por ejemplo, H2/Pd/C) en un

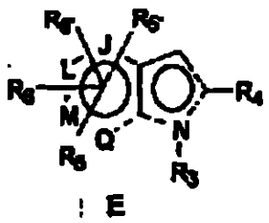
467

solvente adecuado tal como etanol/ácido acético/acetato de etilo para proporcionar un compuesto de fórmula D:



D

El compuesto de fórmula D se trata con R_3-haluro en la presencia de una base tal como hidróxido de sodio y un solvente adecuado tal como el dimetilsulfóxido (DMSO) para formar un compuesto de fórmula E:

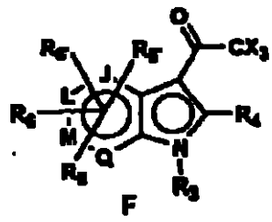


E

El compuesto de fórmula E se trata con haluro de trihaloacetilo (por ejemplo, el haluro es cloruro). En el caso en donde R_3 no contiene un sustituyente básico, una base adecuada tal como la colidina y un solvente adecuado tal como el dicloroetano, son necesarios para

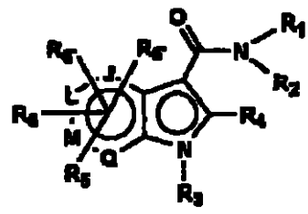
468

dar compuestos de fórmula F. En el caso en donde R_3 efectivamente contiene la adición de un sustituyente básico, no se requiere de una base externa tal como la colidina.



F

El compuesto de fórmula F se trata con una amina apropiada en la presencia de una base adecuada para formar amidas de fórmula 1h.



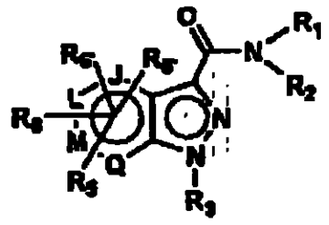
1h

Alternativamente, los compuestos de fórmula F se pueden hidrolizar al carboxilato, usando una base tal como el hidróxido de sodio, seguido de la utilización de métodos estándares de acoplamiento de enlace amida, conocidos en la técnica para formar compuestos de

469

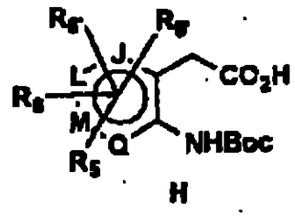
fórmula 1h.

La presente invención describe también una ruta novedosa para la preparación de compuestos de fórmula 1f como se muestra abajo;



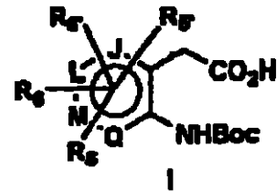
1f

el método comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula H;



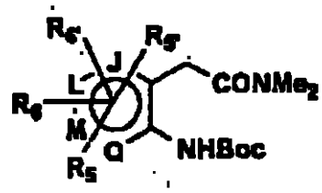
H

con un litio alquílico y dióxido de carbono para formar un compuesto de fórmula I:



I

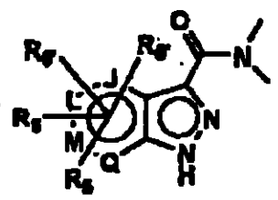
El compuesto de fórmula I se hace reaccionar con una amina dialquílica bajo condiciones estándares de enlace amida (tal como EDCI, HOBt) para formar un compuesto de fórmula J;



J

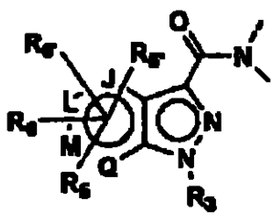
El compuesto de fórmula J se trata con un nitrito tal como $NaNO_2$ en ácido acuoso (tal como ácido acético) a temperaturas elevadas (preferentemente desde aproximadamente 50 a 140 ^0C) para dar un compuesto de fórmula K;

471



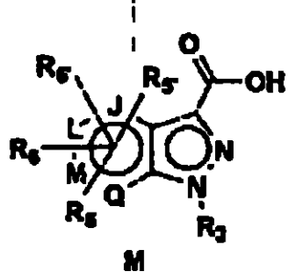
K

El compuesto de fórmula K se trata con R_3-haluro en la presencia de una base tal como hidruro de sodio, para dar un compuesto de fórmula L;



L

El compuesto de fórmula L se hidroliza bajo condiciones básicas acuosas para formar un compuesto de fórmula M;

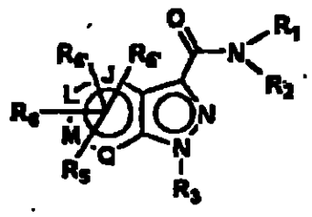


M

El compuesto de fórmula M se acopla a una amina bajo

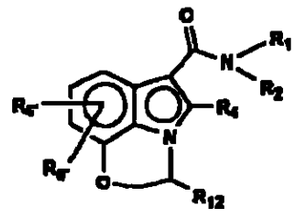
472

condiciones de acoplamiento estándares de enlace amida (por ejemplo EDC/HOBt ó cloruro de ácido) para proporcionar compuestos de fórmula 1f;



1f

La presente invención abarca también un novedoso método para preparar compuestos de fórmula 1i como se muestra abajo:

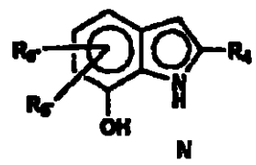


1i

en donde R_{12} = CH_2-X_1-R_{11}

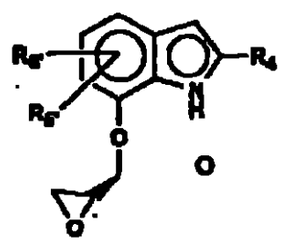
El método comprende someter un compuesto de fórmula N;

473



N

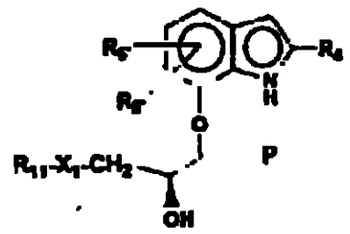
a alquilación [por ejemplo con (R)-(+)-glicidol, bajo condiciones de Mitsunobu estándares (DEAD, Fen_3P)]para dar un compuesto de fórmula O. Alternativamente, un compuesto de fórmula N puede reaccionar con (R)-(-)-epicalohidrina, en una base, para dar un compuesto de fórmula O;



O

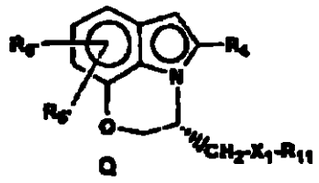
El compuesto de fórmula O sufre apertura de anillo en la presencia de un nucleófilo R_{11}-X_1 (ó R_{11}-X_1-H donde H es hidrógeno) en donde R_{11} se selecciona de los mismos grupos como R_7 y X_1 (o X_1-H) es algún nucleófilo que puede abrir el anillo de un epóxido, incluyendo, aunque no limitado a, alcoholes, aminas, tioles, azidas y nucleófilos de carbono para dar un compuesto de fórmula P;

479



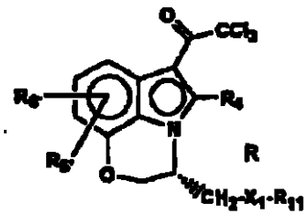
P

El compuesto de fórmula P puede sufrir la ciclización bajo condiciones de Mitsunobu (DEAD $PFen_3$), para dar un compuesto de fórmula Q. Alternativamente, un compuesto de fórmula P se puede tratar con un haluro de sulfonilo para proporcionar un sulfonato que puede ciclizarse para formar un compuesto de fórmula Q;

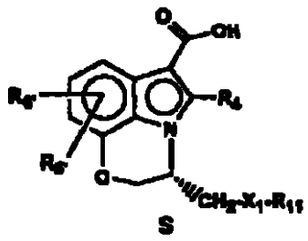


Q

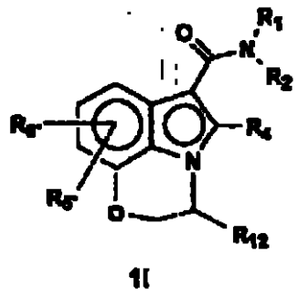
El compuesto de fórmula Q se puede tratar con haluro de trihaloacetilo (por ejemplo cloruro de tricloroacetilo) bajo temperaturas elevadas (preferentemente desde aproximadamente 40 a 120 ^0C) para dar un compuesto de fórmula R;



El compuesto de fórmula R se puede hidrolizar bajo condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula S;



El compuesto de fórmula S se puede acoplar a una amina usando técnicas de acoplamiento de enlace amida, estándares (EDC/HOBt o cloruro de ácido) para dar compuestos de fórmula 1i:



476

Utilidad

Los solicitantes de la presente han encontrado, en general, moduladores para los receptores canabinoides, que son efectivos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, a la vez que se ha encontrado que un grupo selecto de esos moduladores de los receptores canabinoides, especialmente aquellos que modulan los canabinoides periféricos, son útiles para el tratamiento de enfermedades no respiratorias.

Las enfermedades respiratorias para las cuales son útiles los moduladores de los receptores canabinoides, incluyen, aunque no están limitados a, el trastorno obstructivo pulmonar crónico, el enfisema, el asma y la bronquitis. Ejemplares de enfermedades no respiratorias mediadas por los receptores canabinoides, incluyen el rechazo a transplantes, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad de intestino inflamatorio, el lupus, la enfermedad injerto contra huésped, la enfermedad de hipersensibilidad mediada por las células T, la soriasis, la tiroiditis de Hashimoto, el síndrome de Guillain-Barre, el cáncer, la dermatitis por contacto, la rinitis alérgica y el daño isquémico o por reperfusión.

Los compuestos empleados en la presente

477

invención para el tratamiento de enfermedades respiratorias o no respiratorias, simulan rutas inhibitorias en células, particularmente en los leucocitos, en las células epiteliales del pulmón o ambas, y de esta manera son útiles en el tratamiento de esas enfermedades, incluyendo la prevención y terapia.

En la presente se define "activación de los leucocitos" como cualquiera o toda proliferación celular, producción de citocinas, expresión de las proteínas de adhesión y producción de mediadores inflamatorios. En la presente se define "activación de las células epiteliales" como la producción de cualesquiera o todas de, mucinas, citocinas, quimiocinas y la expresión de proteínas de adhesión.

Por ejemplo, los moduladores del receptor CB2 son valiosos en el tratamiento de cierto número de enfermedades mencionadas anteriormente (por ejemplo, el tratamiento de enfermedades inflamatorias), dado que los moduladores del receptor CB2 previenen la activación de monocitos/macrófagos y la liberación de citocinas inflamatorias. El tratamiento de enfermedades mediadas por los leucocitos es una modalidad particularmente preferida de la presente invención, a través del empleo de los compuestos de Fórmula 1. Se prefieren los compuestos que inhiben selectivamente la

activación y proliferación de los leucocitos.

Además, los moduladores del receptor CB son valiosos en el tratamiento de trastornos respiratorios. Esos compuestos bloquean la activación de las células epiteliales del pulmón, por porciones tales como agentes alérgicos, citocinas inflamatorias o humo, limitando por ello la liberación de mucina, citocinas y quimiocinas. Otra modalidad preferida de la presente invención son compuestos que inhiben selectivamente la activación de las células epiteliales del pulmón.

La presente invención proporciona así métodos para el tratamiento de trastornos como los analizados anteriormente, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que necesite de los mismos, al menos un modulador de los receptores canabinoides, para el tratamiento de la enfermedad respiratoria, o compuestos de la fórmula I para el tratamiento de enfermedades no respiratorias. Otros agentes terapéuticos tales como aquellos descritos posteriormente, pueden emplearse con los compuestos de la presente invención. En los métodos de la presente invención, se pueden administrar ese(esos) otro(s) agente(s) terapéutico(s) antes, simultáneamente o seguido de la administración del (de los) compuesto(s)

479

de la presente invención.

Ejemplares de esos agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los moduladores de los receptores canabinoides, incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo la ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como el anti-ICAM-3, el receptor del anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86,anticuerpo monoclonal OKT3, agentes que bloquean la interacción entre el CD40 y la gp39, tales como anticuerpos específicos para el CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir del CD40 Y gp39 (CD40Ig y CD8gp39), inhibidores tales como los inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como la desoxiespergualina (DSG), fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAID) tales como el ibuprofeno, esteroides tales como la prednisona o dexametasona, compuestos del oro, agentes antiproliferativos tales como el metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), mofetilo de micofenolato, fármacos citotóxicos tales como la azatiprina y la ciclofosfamida, inhibidores TNF-α tales como el tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptores solubles del TNF tales como el etanercept (Enbrel), rapamicina (sirolimus o Rapamune), leflunomida (Arava), e

480

inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como el celecoxib (Celebrex) y rofecoxib (Vioxx), o derivados de los mismos, anticitocinas tales como la antiIL-4 o proteínas de fusión del receptor IL-4 e inhibidores PDE 4 tales como el Ariflo, y los inhibidores PTK descritos en las siguientes solicitudes de Patente Norteamericanas, incorporadas en la presente como referencia en su totalidad: No. de serie 60/056,770, presentada el 25/08/97 (Expediente de Abogado No. QA202*), No. de serie 60/069,159 presentada el 09/12/97 (Expediente de Abogado No. QA202a*), No. de serie 09/097/,338, presentada el 15/06/98 (Expediente de Abogado No. QA202b), No. de serie 60/056,797, presentada el 25/08/97 (Expediente de Abogado No. QA205*), No. de serie 09/094,797, presentada el 15/06/98 (Expediente de Abogado No. QA205a), No. de serie 60/065,042, presentada el 10/11/97 (Expediente de Abogado No. QA207*), No. de serie 09/173,413, presentada el 15/10/98 (Expediente de Abogado No. QA207a), No. de serie 60/076,789, presentada el 04/03/98 (Expediente de Abogado No. QA208*), y No. de serie 09/262,525, presentada el 04/03/99 (Expediente de Abogado No. QA208a). Ver los siguientes documentos y referencias citados en las mismas: Hollenbaugh, D., Douthwright, J., McDonald, V., y Aruffo, A., "Cleavable

481

CD40Ig fusion proteins and the binding to sgp39", *J. Immunol Methods* (Netherlands), *188(1)*, p 1-7 (15 de Diciembre de 1995). Hollenbaugh, D., Grosmaire, L.S., Kullas, C.D., Chalupny, N.J., Braesch-Andersen, S. Noelle, R.J., Stamenkovic, I., Ledbetter, J.A., y Aruffo, A., "The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity", *EMBO J* (Inglaterra), *11(12)*, p 4313-4321 (Diciembre de 1992); y Moreland, L. W. et al., "Treatmet of rheumatoide arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein.. *New England J. of Medicine. 337(3)*, p. 141-147 (1997).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o como de otra manera lo determine una persona de experiencia ordinaria en la técnica.

El uso de los compuestos de la presente invención, tal como se encuentran abarcados por la Fórmula 1, en el tratamiento de trastornos asociados con la activación de los leucocitos, se ejemplifica, aunque no se limita a, el tratamiento de cierta gama de

482

trastornos tales como: rechazo a transplantes (tales como al trasplante de órganos, transplante agudo, xenotransplante o heteroinjerto u homoinjerto (tal como se emplean en el tratamiento de quemaduras)), protección del daño isquémico o por reperfusión, tal como el daño isquémico o por reperfusión en el que se incurre durante el transplante de órganos, infarto al miocardio, choque apoplético u otras causas. Inducción de tolerancia al transplante; artritis (tal como la artritis reumatoide, artritis soriática u osteoartritis), esclerosis múltiple; enfermedades respiratorias y pulmonares que incluyen, aunque no se limita a, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema, bronquitis, y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS); enfermedad de intestino inflamatorio, incluyendo la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedad injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediada por las células T, incluyendo la hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad del tipo retardada y la enteropatía sensible al gluten (enfermedad de Celiac); soriasis; dermatitis por contacto (incluyendo la debida al veneno de Ivy); tiroiditis de Hashimoto; síndrome de Sjogren; Hipertiroidismo Autoinmune tal como la

483

enfermedad de Graves; la enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas adrenales), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa, vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Gillain-Barre, otras enfermedades autoinmunes; glomerulonefritis, enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como las alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias dérmicas; escleracierma; micosis fungoides; respuestas inflamatorias y respiratorias agudas (tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el daño de isquemia/reperfusión), dermatomiositis, alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eccema; enfermedad de Behcet, pustulosis Palmoplanteris; Pyoderma gangrenum; síndrome de Sezary; dermatitis atópica, esclerosis sistémica, y morfea.

Los receptores canabinoides son importantes en la regulación de las respuestas al receptor Fc gamma, de los monocitos y macrófagos. Los compuestos de la presente invención inhiben la producción, dependiente del Fc gamma, de TNF alfa en monocitos/macrófagos humanos. La capacidad para inhibir las respuesta de los monocitos y macrófagos,

484

dependiente del receptor Fc gamma, da por resultado una actividad antiinflamatoria adicional, para los compuestos de la presente. Esta actividad es especialmente valiosa, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la artritis o la enfermedad de intestino inflamatorio. En particular los compuestos de la presente son valiosos para el tratamiento de la glomerulonefritis autoinmune y en otros casos de glomerulonefritis inducida por la deposición de complejos inmune en el riñón, que activan las respuestas del receptor Fc gamma, conduciendo al daño al rinón.

Los receptores canabinoides se expresan en las células epiteliales del pulmón. Estas células son responsables de la secreción de mucinas y citocinas/quimiocinas inflamatorias en el pulmón, y de esta manera se encuentran intricadamente involucradas en la generación y progresión de enfermedades respiratorias, inflamatorias y alérgicas. Los moduladores de los receptores canabinoides regulan tanto la producción espontánea como la simulada, tanto de mucinas como de citocinas, de manera tal que esos compuestos son valiosos en el tratamiento de las enfermedades respiratorias y pulmonares, incluyendo la COPD, ARDS, y la bronquitis. Similarmente, los

485

receptores canabinoides se pueden expresar en las células epiteliales del intestino y de aquí que pueden regular la producción de citocina y mucina y pueden ser de uso clínico en el tratamiento de enfermedades inflamatorias relacionadas con el intestino.

Los receptores canabinoides se expresan también en linfocitos, un subconjunto de los leucocitos. De esta manera, los moduladores inhibirán la activación, proliferación y diferenciación, de las células B y T. De esta manera, serán útiles en enfermedades autoinmunes que involucren las respuestas mediadas ya sea por anticuerpos o células, tales como la esclerosis múltiple y el Lupus.

Además, los receptores canabinoides regulan el receptor Fc épsilon y la desgranulación de los mastocitos y basófilos inducida por las quimiocinas. Estos juegan importantes papeles en el asma, rinitis alérgica y en otras enfermedades alérgicas. Los receptores Fc épsilon son estimulados por los complejos IgE-antígeno. Los compuestos de la presente invención inhiben las respuestas de desgranulación inducidas por el Fc épsilon, incluyendo la linea celular de basófilos, RBL. La capacidad para inhibir las respuestas de los mastocitos y basófilos, dependientes del receptor Fc épsilon, da por resultado

486

la actividad antiinflamatoria y antialérgica, adicional, para los compuestos de la presente. En particular, los compuestos de la presente son de valor para el tratamiento del asma, rinitis alérgica y otros casos de enfermedades alérgicas.

La actividad combinada de los compuestos de la presente, hacia los monocitos, macrófagos, células T, etc., puede ser de valor en el tratamiento de cualesquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

En una modalidad particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares mencionados anteriormente, sin importar su etiología, por ejemplo, para el tratamiento del rechazo a trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por las células T, soriasis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Guillain-Barre, cáncer, dermatitis por contacto, enfermedad alérgica tal como la rinitis alérgica, asma, daño isquémico o por reperfusión, enfermedades respiratorias tales como la COPD y la bronquitis o dermatitis atópica, estén o no asociadas

487

con la activación de los leucocitos.

Ensayo de Enlazamiento a la Membrana, Usando CB1 o CB2 Humano

El siguiente ensayo se llevó a cabo usando el receptor canabinoide humano expresado en células COH.

El marcador, trazador, radioactivo (WIN 55,212-2 Mesilato [5,7-3H] para CB2, CP55,940 para CB1) y el compuesto de análisis, se incuban conjuntamente en una placa para cultivo de tejidos, de 96 pozos. Todos los reactivos se disolvieron o volvieron a suspender en amortiguador para enlazamiento (HEPES 10mM, pH 7.4, EDTA 1mM, $MgCl_2$ 5mM, BSA 0.3%). La reacción se inicia mediante la adición de membranas (50 µg) de células CHO-K1 que expresaban, ya sea el CB1 o el CB2). Las placas se incuban dos horas con agitación a temperatura ambiente y la reacción se recolecta en un Wallac Filtermat B con 7 ciclos de lavado usando amortiguador de lavado (HEPES 10mM, pH 7.4, BSA 0.1%). El filtro se somete a conteo en un contador de escintilación Betaplate para evaluar la actividad inhibitoria del canabinoide, por parte del compuesto de análisis (actividad inversamente proporcional a la cantidad de

458

WIN55,212-2 marcado, incorporado). Rutinariamente el radiomarcado se usó a una concentración de 10 nM pero la concentración exacta de los reactivos y la cantidad del marcador pueden variarse según se necesite.

Este ensayo es ventajoso ya que puede llevarse a cabo en un formato de 96 pozos el cual se puede automatizar fácilmente. En el ensayo se pueden sustituir diferentes ligandos de canabinoides, marcados.

Los receptores del canabinoide, recombinantes, se pueden obtener a partir de fuentes comerciales y se pueden expresar en cultivos de células CHO o de insectos (células de *Spodoptera frugiperda*)

Ensayos de células

(1) **Producción de Citocinas de Monocitos/Macrófagos**

Monocitos humanos recientemente aislados, o la línea celular monocítica humana THP-1, se incuban a razón de 1 x 10^{-6} células/mililitro en medios RPMI 1640 que contiene 10% de FBS con el compuesto de análisis, durante 30 minutos, y luego se estimulan mediante la adición, ya sea de lipopolisacáridos (LPS) o complejos inmune (IC). Las células se incuban durante

489

6 horas a 37 °C tiempo en el cual los sobrenadantes de células se retiran y se someten a ensayo respecto a las citocinas (TNF, IL-1β, IL-6, IL-8) usando estuches para ELISA disponibles comercialmente. Los inhibidores de los agonistas canabinoides inhiben la producción de citocinas inflamatorias.

(2) Activación de las Células Epiteliales del Pulmón

La capacidad de los canabinoides, para inhibir la producción de mucina, quimiocina/citocina, de las célula empiteliales del pulmón, se evalúa con líneas de células epiteliales de pulmón humano H292 Y A549. Las células epiteliales se cultivan durante toda la noche en placas de microtitulación de 48 pozos en RMPI 1650 completo (200 µl/pozo) a una densidad de 2 x x 10^{-5} células/mililitro. Los medios se retiran y se reemplazan con medios frescos. Los compuestos de análisis en 50µl de solución reguladora isotónica, se adicionan y se incuban durante 1 hora a 37 °C. La activación de células se dispara mediante la adición de un agente estimulante que contiene uno de los medios condicionados por el humo EGF, TNF-α o IL-1α. En este ensayo, la ICS50 para el Win-55212-2 fue menor que 20

490

mcM.

Después de un período de tiempo deseado (por ejemplo 24 horas) los sobrenadantes de células se retiran y se someten a ensayo respecto a la mucina, citocina y quimiocinas, mediante ELISA. Los agonistas canabinoides inhiben la producción de mucina e IL-8 de las células epiteliales.

(3) **Ensayos de Proliferación de las Células T**

Se evalúa la capacidad de los canabinoides para inhibir la proliferación de las células T de la sangre periférica humana, normal, que ha sido estimulada para que crezcan anticuerpos anti-CD3 y anticuerpos anti-CD28. Una placa de 96 pozos se recubre con un anticuerpo monoclonal para el CD3 (tal como el G19-4), el anticuerpo se deja enlazar y luego se lava la placa. El anticuerpo enlazado a la placa sirve para estimular las células. Las células T de la sangre periférica humana normal, se adicionan a los pozos junto con el compuesto de prueba más el anticuerpo anti-CD28 para proporcionar una estimulación conjunta. Después de un período de tiempo deseado (por ejemplo, 3 días), se adiciona la [3H]-timidina a las células, y

491

después de la incubación adicional para permitir la incorporación del marcador en el ADN recientemente sintetizado, las células se recolectan y se cuentan en un contador de escintilación para medir la proliferación celular.

(4) <u>Desgranulación de las células RBL</u>

Las células RBL 2H3 se cultivan durante toda la noche en MEM completo, a una densidad de 1 x 10^{-6} células/mililitro a 37 ^{0}C en 100 µl del medio. Los compuestos de análisis en 50 µl de solución reguladora isotónica, se adicionan y se incuban durante 2 horas a 37 ^{0}C. La desgranulación de células se activa mediante la adición de 25 µl de complejo de DNP-BSA IgE (300 ng/ml de DNP-BSA) y se incuban 30 minutos adicionales a 37 ^{0}C. Se retiran cincuenta µl del sobrenadante de células, de cada pozo, y se colocan en una segunda placa de 96 pozos que contienen 50 µl de la solución substrato [90 mililitros de solución reguladora NAGA (hex) (70 mililitros de $NaPO_4$ 0.2 M, 20 mililitros de monohidrato de ácido cítrico 0.4M pH 4.5) + 135 mililitros de dH_2O, 615 miligramos de p-Nitrofenil N-acetil D-glucosaminidá]. La reacción se detiene mediante la adición de 100 µl de solución de paro NAGA

492

(Glicina 0.2M, NaCl 0.2M, NaOH 0.2M) y la placa se lee a 405 nm sobre un lector de placas de microtitulación. Todos los ejemplos presentados en la presente muestran una actividad deseada en los ensayos descritos.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran modalidades de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación del ácido 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxílico

A. N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol

Una solución de 5-benciloxi-6-metoxiindol (990 mg, 3.9 milimoles) en DMF (3 mililitros) se adiciona a una solución de NaH (234 mg, 5.9 milimoles, 60% en aceite) en DMF (1 mililitro) a 0 °C. El baño de hielo se retira y la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El matraz de reacción se enfria hasta 0 °C y se adicionan, mediante una jeringa, Fen_2SO_2Cl (0.6 mililitros, 4.7 milimoles).

493

El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se adiciona agua (25 mililitros) y la capa acuosa se extrae con Et_2O (4x50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4, se filtran y se concentran *in vacuo* para dar un aceite. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (25% y luego 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol como un sólido cristalino (1.38 gramos, 90% de rendimiento).

B. N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de Etilo

A una solución de N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol (120 mg, 0.3 milimoles) en THF a -78 °C se adicionó, gota a gota, nBuLi (140 µL, 0.35 milimol, 2.57 M en hexano) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta -78 °C y se adicionó $ClCO_2Et$ (37 µl, 0.38 milimol). La reacción se agitó durante 45 minutos y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente, lentamente. La reacción se enfrió súbitamente con solución saturada acuosa de NH_4Cl, se diluyó con agua y

a94

se extrajo en EtOAc (3 x 40 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para da un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el N-fenilsulfonil 5-benciloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo, como un vidrio amarillo el cual se usó directamente en la próxima transformación.

C. N-fenilsulfonil 5-hidroxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo

La hidrogenólisis del N-fenilsulfonil 5-benciloxi-metoxiindol-2-carboxilato de etilo, en MeOH/EtOAc, 1/1, con Pd al 10%-C/balón de H_2, seguido de la cromatografía en columna (50% de EtOAc/hexanos) proporcionó el N-fenilsulfonil 5-hidroxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (77 mg, 58% de rendimiento).

D. N-fenilsulfonil 5-pentiloxi-6-metoxiind 1-2-carboxilato de etilo

A una solución de N-fenilsulfonil 5-hidroxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo (38 mg, 0.17 milimoles), K_2CO_3 (36 mg, 0.27 milimoles en DMF (2

495

mililitros) se adicionó 1-bromopentano (27 µl, 0.21 milimoles) y la reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. Se adicionaron otros 30 µL de 1-bromopentano y la reacción se calentó hasta 85 °C durante otras 18 horas. La reacción se enfrió, se vertió en agua (10 mililitros) y se extrajo con Et_2O (3x50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido cristalino blanco (36 mg, 73% de rendimiento).

E. 5-Pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato

El tratamiento del N-fenilsulfonil 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxilato de etilo con NaOH 3 N (0.3 mililitros) en EtOH (2 mililitros) a reflujo durante 24 horas, seguido de la manipulación usual (tal como se bosquejó anteriormente) proporciona el ácido 5-pentiloxi-6-metoxiindol-2-carboxílico.

Ejemplo 2

Preparación de 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato

496

A. éster metílico de 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato

A una solución de 5-metoxi-2-indolcarboxilato de metilo (36 mg, 0.17 milimoles) y clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina (39 mg, 0.21 milimoles) en DMF (2 mililitros) a 0 °C, se adicionó NaH (18 mg, 0.44 milimoles, 60% en aceite) en una porción. El baño de hielo se retiró y se dejó agitar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y luego a 65 °C durante 16 horas. Se adicionó agua (2 mililitros) y la mezcla se dividió entre EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mililitros), los estratos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% y luego 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar un sólido blanco (32 miligramos, 58% de rendimiento).

B. 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilat

El éster metílico de 1-[2-(Morfolino)etil]-5-metoxi-2-indolcarboxilato (31.2 mg, 0.4 milimoles) se agitó en una mezcla de NaOH 3N (0.5 mililitros) y EtOH (3

497

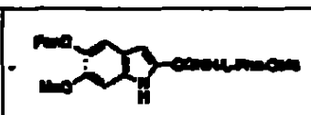
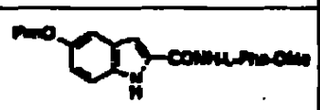
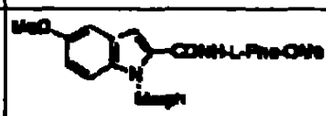
mililitros) durante 20 horas, se acidificó con HCl concentrado/solución reguladora pH 7.0 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo*.

Ejemplos 3-12

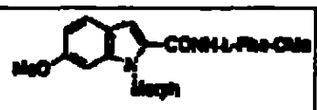
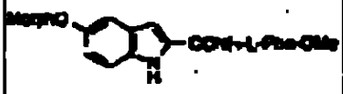
Procedimiento General:

A una solución de ácido carboxílico (0.54 milimoles), éster metílico de L-fenilalanina (118 mg, 0.54 milimoles), EDC (120 mg, 0.6 milimoles), HOBt (82 mg, 0.6 milimoles) en diclorometano (5 mililitros) se adicionó diisopropiletilamina (280 µl, 1.6 milimoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se vertió en diclorometano (50 mililitros) y se lavó con agua (15 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% y luego 40% y luego 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar la amida apropiada.

498

Ejemplo 3		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-5-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	438.2, M+H
Ejemplo 4		Éster metílico de N-[(5-Metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]-L-fenilalanina	352.2, M+H
Ejemplo 5		Éster metílico de N-[[5- Metoxi-6-(fenilmetoxi)- 1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	459.3, M+H
Ejemplo 6		Éster metílico de N-[[5-(Pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	409.3, M+H
Ejemplo 7		Éster metílico de N-[[5- Metoxi-6-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	439.3, M+H
Ejemplo 8		Éster metílico de N-[[5-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-2-il]carbonil-L-fenilalanina	465.3, M+H
Ejemplo 9		Éster metílico de N-[(6-Metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]-L-fenilalanina	352.5, M+H
Ejemplo 10		Éster metílico de N-[(6-Metoxi-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]-L-fenilalanina	366.2, M+H

999

Ejemplo 11		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	465.2, M+H
Ejemplo 12		Éster metílico de N-[[5-2-(4-Morfolinil)etoxi]-1-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	451.2, M+H

Ejemplo 13

Preparación del ácido 1-(4-etilmorfolinil)-2-metil-7-metoxiindol-3-carboxílico

A. 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol

A un matraz de fondo redondo, de 2 litros, equipado con un agitador magnético y burbujeador de nitrógeno, se adicionaron 2-nitro-3-metoxibenzaldehído (125.7 g, 0.6939 moles), nitroetano (73 g, 0.97 moles), 18-C-6 (18 g), isopropanol (420 mililitros) y KF (20 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó a vacío para dar un aceite. Se adicionaron isopropanol (100 mililitros) y agua (250 mililitros). La mezcla se puso bajo vacío para dar una pasta líquida. La pasta líquida se agitó durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con agua

500

(4 x 100 mililitros) y se secó para dar 1-(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol como una mezcla diastereomérica, en una proporción de 3:2, 170.3 g, 96%. RMN ^{1}H para el isómero principal ($CDCl_3$) δ 1.38 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94(s, 1H), 3.92(s, 3H), 4.90(m, 1H), 5.08(d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-7.52(m, 3H). RMN ^{1}H para el isómero secundario ($CDCl_3$) δ 1.55 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.94(s, 1H), 4.80(m, 1H), 5.46(d, J=3.0Hz), 7.05-7.52(m, 3H).

B. 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno:

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 litros, equipado con un agitador mecánico y un burbujeador de nitrógeno, se adicionó 1-(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropanol (170 g, 0.66 moles), anhidrido acético (450 mililitros), 18-C-6(17 g) y KF (38.25 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se enfrío en un baño de agua con hielo. Se adicionó agua (2250 mililitros) lentamente. La pasta líquida resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se filtró. La torta se lavó con DI (3x250 mililitros) y se secó con succión durante 20 horas para dar 1-(2-nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno, 150.7g, 96%. RMN ^{1}H

($CDCl_3$) δ 2.30 (s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.94(d, J=7.8Hz, 1H), 7.13(d, J=8.5Hz, 1H), 7.53(pseudo t, J=8 1Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

C. 2-Metil-7-metoxiindol

A un matraz de hidrogenación, de 2 litros, se adicionó 1-(2-Nitro-3-metoxifenil)-2-nitropropeno (44 g, 0.1850 moles), Pd al 10%/C (4.4 g, aproximadamente 50% de humedad de agua), acetato de etilo (600 mililitros), ácido cético (90 mililitros) y etanol absoluto (75 mililitros). La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión menor que 4.22 kg/cm^2 (60 psi) durante 3 horas y luego se filtró. La torta se lavó con EtOAc (3 x 100 mililitros). El filtrado se concentró para eliminar el acetato de etilo y el etanol. Luego se adicionó lentamente agua DI (200 mililitros). La pasta líquida resultante se agitó durante 0.5 horas a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con $HOAc/H_2O$, 1:2 (2 x 30 mililitros), $HOAc/H_2O$, 1:4 (50 mililitros), agua (2 x 80 mililitros) y se secó con succión durante 18 horas para dar 2-metil-7-metoxiindol, 8.3g, 62%. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.18(pseudo t, J=1.1Hz, 1H), 6.57(d, J=7.7Hz, 1H), 6.97(pseudo t, J=7.7Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.10(s, 1H).

502

D. 2-Metil-3-tricloroacetilo-7-metoxiindol

A un matraz de fondo redondo, de 2 litros, equipado con un agitador magnético y un burbujeador de nitrógeno, se adicionó 2-metil-7-metoxiindol (12 g, 74 milimoles), acetonitrilo (125 mililitros) y colidina (15 mililitros, 113 mmoles). La mezcla se agitó para dar una solución y se enfrió con un baño de agua con hielo. Se adicionó cloruro de tricloroacetilo (14 mililitros, 112 milimoles). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se adicionó HCl 1N (500 mililitros) en 10 minutos. La pasta líquida resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. La torta se lavó con agua DI (3 x 50 mililitros) y se secó con succión durante 17 horas para dar 2-metil-3-tricloroacetilo-7-metoxiindol, 22.8 g, 96%. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.79 (s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.71 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.19(dd, J=7.9, 8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 8.92(s, 1H).

E. 2-Metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol:

503

A un matraz de fondo redondo, de 1 litro, equipado con un agitador magnético y un burbujeador de nitrógeno, se adicionó 2-metil-3-tricloroacetil-7-metoxiindol (22.8 g, 74.37 milimoles) y metanol (150 mililitros). La mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar una pasta líquida. Se adicionó KOH (42.5% en peso, 2 mililitros) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se adicionó HCl (0.1N, 500 mililitros) gota a gota. La pasta líquida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con agua DI (3 x 30 mililitros) y se secó con succión durante 18 horas para dar 2-metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol, 15.57g, 96%. RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.71 (s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 3H), 6.63(d, J=7.9Hz, 1H), 7.12(dd, J=7.9, 8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8 OHz, 1H), 8.84(s, 1H).

F. 1-[2-(4-Morfolino)etil)-2-metil-7-metoxiindol

A una suspensión agitada, de 13 g, (0.07 moles) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)morfolina 2-metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol, en 100 mililitros de DMSO, se adicionaron 13.2 g (0.2 moles) de KOH pulverizado al 85%. Después de que la suspensión se agitó durante 5 minutos, se adicionó una solución de 8.06 g (0.05 moles) de 2-metil-7-metoxiindol en 20

504

mililitros de DMSO. Después de agitar durante 10 minutos se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C y se agitó a esa temperatura durante un tiempo de 3 a 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluye con 100 mililitros de agua y 200 mililitros de éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter (2 x 100 mililitros). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 mililitros) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El solvente se retiró bajo presión reducida para dar 13.59 g de 2-metil-3-metoxicarbonil-7-metoxiindol, como un aceite de color amarillo claro (99%). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 2.52(m, 4H), 2.62(t, J=7.1Hz, 2H), 3.75(m, 4H), 3.90(s, 3H), 4.42(t, J=7.1Hz, 2H), 6.17(s, 1H), 6.55(d, J=7.8Hz, 1H), 6.90(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.10(d, J=8 0Hz, 1H).

G. Clorhidrato de 1-[2-(4-Morfolino)etil)-2-metil-3-tricloroacetil-7-metoxiindol

A una solución de 8 (13 g, 0.048 moles) en 1,2-dicloroetano (400 mililitros) se adicionó cloruro de tricloroacetilo (26 g, 0.14 moles). La solución se sometió a reflujo durante un tiempo de 6 a 8 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La pasta

505

líquida resultante se filtró, se lavó con éter (2 x 100 mililitros) y se secó para dar 21 g del producto 9 (94%). RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 2.85 (s, 3H), 2.95(m, 2H), 3.30(m, 2H), 3.55(m, 2H), 4.05(m, 5H), 4.32(m, 2H), 5.15(m, 2H), 6.75(d, J=7.8Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.85(d, J=8.0Hz, 1H).

H. Preparación del ácido 1-[(4-Morfolino)etil)-2-metil-7-metoxiindol-3-carboxílico

A una solución de 9 (19 g, 0.048 moles) en THF (100 mililitros) se adicionó una solución de NaOH (100 mililitros, 1N, 0.1 moles). La mezcla de reacción se agitó por un tiempo de aproximadamente 1 a 2 horas. La pasta líquida resultante se filtró y se lavó con éter (2 x 50 mililitros). El filtrado se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con éter (2 x 100 mililitros). La torta y la capa acuosa se combinaron y se ajustó el pH a 4 con HCl (6N). La pasta líquida se filtró, se lavó con éter (2 x 100 mililitros). El sólido se secó para dar el producto 10 (15 g, 95%).RMN ^1H (DMSO-d_6) δ 2.44 (s, 3H), 2.58(s, 2H), 2.72(s, 4H), 3.56(s, 4H), 3.90(s, 3H), 4.42(s, 2H), 6.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.00(dd, J=7.8, 8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H).

Ejemplo 14

Preparación de 2-Metil-7-metoxi-6-azaindol

A. 2-metil-7-metoxi-6-azaindol

Se calentaron, a 130 °C, durante 18 horas, 2-Metoxi-3-nitro-4-metilpiridina (200 mg, 1.2 milimoles) y dimetilacetamida dimetilacetal (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se enfrió y se concentró in vacuo hasta producir un aceite rojo púrpura intenso. Se adicionaron benceno (4 mililitros) y Pd al 10%-C (25 mg) y la solución se hidrogenó a 3.16 kg/cm^2 (45 psi) durante 18 horas (en un aparato Parr). La coloración roja desapareció. La mezcla de reacción cruda se purificó directamente mediante cromatografía con gel de sílice (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-metil-7-metoxi-6-azaindol (112 mg, 57% de rendimiento): LC-MS 163.1, M+H.

Ejemplo 15

Preparación del 2-metil-7-benciloxi indol

A. 2-metil-7-hidroxi indol

507

A una solución de 2-metil-7-metoxi indol (814 mg, 5.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a 0 °C, se adicionaron BBr_3 (15 mililitros, 15 milimoles, 1M en CH_2Cl_2) y el baño de hielo se retiró y se continuó la agitación durante 3 horas. Se adicionó hielo y la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mililitros). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mililitros), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó a través del paso por una columna corta de gel de silice (20% y luego 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2-metil-7-hidroxi indol como un sólido inestable (99% de rendimiento).

B. 2-Metil-7-benciloxi-indol

Se adicionó acetona (15 mililitros) seguido de bromuro de bencilo (670 µl, 5.6 milimoles) y Cs_2CO_3 (1.8 g, 5.6 milimoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó una segunda alícuota de BnBr (140 µl) y Cs_2CO_3 (380 mg), y se continuó la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 50 mililitros). Los extractos orgánicos

508

se lavaron con NaOH 1N y agua, y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna (hexanos y luego 5% de EtOAc/hexanos) proporcionó el 2-metil-7-benciloxi indol como un sólido inestable (898 mg, rendimiento de 81%). RMN ^1H: impuro; 238.17, M+H.

Ejemplo 16

Preparación de la sal sódica del ácido 7-metoxi-1-morfolinoetil indazol-3-carboxílico

A. dimetil acetamida del ácido [3-metoxi-2(tert-butiloxi)amino]fenilacético

A una solución de 8.3 g (30 milimoles) del ácido 3-metoxi-2[tert-butiloxi)amino]fenilacético y 8.51 g (44.4 milimoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 4.80 g (35.5 milimoles) de 1-hidrobenzotriazol, y 9.7 g (120 milimoles) de clorhidrato de dimetilamina en 90 mililitros de dimetilformamida a temperatura ambiente, se adicionaron 26 mililitros (148 milimoles) de diisopropiletil-amina y la solución resultante se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el aceite resultante se disolvió en 350

509

mililitros de diclorometano y se lavó con solución acuosa de NaOH 1N (3 x 125 mililitros), solución acuosa de ácido cítrico al 6% (3 x 100 mililitros), agua (100 mililitros), y salmuera (100 mililitros). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la solución resultante se decantó y se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar un aceite de color anaranjado rojizo como el producto crudo. Este material se disolvió en éter dietílico (aproximadamente 100 mililitros) y se volvió a concentrar en el evaporador giratorio para producir un sólido amarillo el cual se trituró subsecuentemente con dos porciones de 35 mililitros de hexanos, para remover cualquier cantidad residual de dimetilformamida. El sólido resultante se secó *in vacuo* para proporcionar 71 gramos (78%) de un sólido amarillo como el compuesto A puro. (LC-MS(MH^+ 309.2).

B. 7-metoxi-3-dimetilamido indazol

A una solución agitada de 1.3 g (4.12 milimoles) de A 2 en ácido acético acuoso al 4%, a 95 ^{0}C, se adicionó lentamente una solución acuosa de 0.85 g (12.4 milimoles) de nitrito de sodio en 14 mililitros de agua, durante 2 horas. Después de finalizar la adición,

510

el análisis por HPLC mostró el consumo casi completo del sustrato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio, y el sólido resultante se suspendió aproximadamente en 30 mililitros de agua. El producto se recolectó por filtración a vacío y se lavó con agua (20 mililitros), luego se secó *in vacuo* para proporcionar 0.74 g (82%) de un sólido amarillo como el compuesto puro B.

C. 7-metoxi-1-morfolinoetil-3-dimetilamido indazol

A una solución a temperatura ambiente, de 0.55 g (2.50 milimoles) de B, 0.75 g (5.00 milimoles) de 4-(2-cloroetil)morfolina en 5 mililitros, de dimetilformamida anhidra, se adicionaron 0.2 g (5.00 milimoles) de dispersión de hidruro de sodio al 60%, en dos porciones, durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, luego se adicionaron 0.75 g (5.00 milimoles) adicionales, de 4-(2-cloroetil)morfolina y se calentó a 40 ^{0}C durante 2 horas adicionales. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionaron lentamente 10 mililitros de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 mililitros) y los extractos combinados

511

se lavaron con agua (3 x 7 mililitros), salmuera (7 mililitros), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se decantaron, y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un líquido amarillo el cual se solidificó parcialmente al dejarse en reposo. Este material se trituró con tres porciones de 20 mililitros de hexanos y el sólido blanco restante, se secó *in vacuo*, para proporcionar 0.60g (72%) del compuesto puro 4. LC-MS(MH^+ 333.3).

D. Sal sódica del ácido 7-metoxi-1-morfolin etil indazol-3-carboxílico

A 0.10 g (0.301 milimoles) de C se adicionaron 0.5 mililitros de solución acuosa 3 N de hidróxido de potasio y 0.5 mililitros de etanol, y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en agua (5 mililitros) y se llevó hasta un pH de 7 mediante la adición de solución acuosa de HCl 1N y luego se volvió a concentrar. El residuo resultante se volvió a disolver en agua (5 mililitros) y se basificó (pH > 10) adicionando unas cuantas gotas de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N. La solución acuosa se concentró y el sólido restante se

512

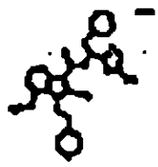
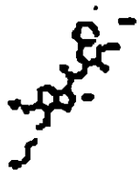
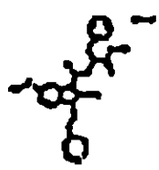
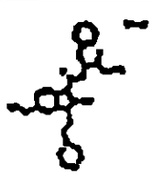
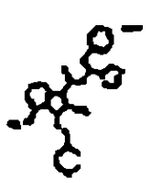
trató con tolueno, el tolueno se evaporó y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (aproximadamente 10 mililitros). La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo* para proporcionar 0.079 g (80%) de un sólido blanco como la sal carboxilato pura D. LC-MS (MH^+ 306.2).

Ejemplos 17-66

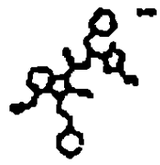
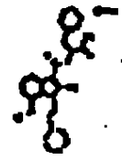
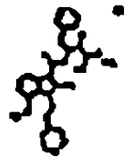
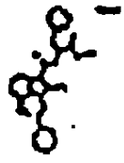
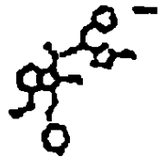
Procedimiento General

A una solución de ácido carboxílico (0.05 milimoles 15.9 mg) en 3 ml de DCE, se adicionó cloruro de tionilo (0.15 milimoles, 18 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas. A la mezcla se adicionó amina (0.11 milimoles) en 2 mililitros de DCE. La reacción se agitó durante 2 horas y se adicionó anhídrido acético (0.1 milimoles). Después de 0.5 horas, la reacción se enfrió súbitamente con solución acuosa de NaOH 0.5N. La capa orgánica se sometió a una resina de intercambio catiónico, la resina se lavó con 20 mililitros de metanol, luego con 8 mililitros de NH3 2 M en metanol, la solución básica se evaporó para dar las siguientes amidas;

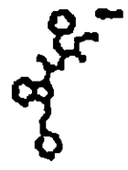
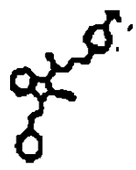
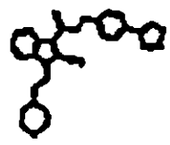
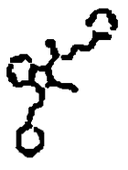
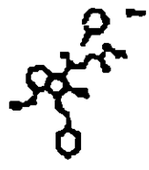
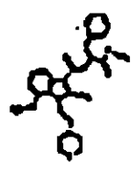
513

Ejemplo 17		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-metil-2-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	502.6, M+H
Ejemplo 18		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-2-metil-7-(pentiloxi)-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	453.29, M+H
Ejemplo 19		Éster metílico de N-[[5-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	480.36, M+H
Ejemplo 20		Éster metílico de N-[[6-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil-L-fenilalanina	480.33, M+H
Ejemplo 21		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1-H-indol-3-carboxamida	488.5, M+H

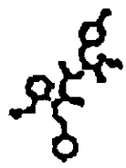
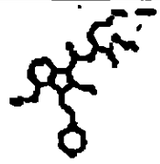
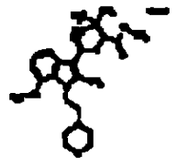
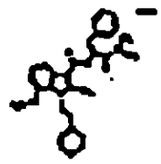
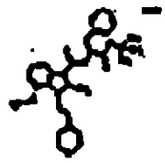
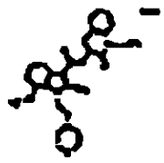
514

Ejemplo 22		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(5-metil-2-oxazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	502.6, M+H
Ejemplo 23		N-[[7-Hidroxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalaninamida	465.49, M+H
Ejemplo 24		N-Metoxi-N²-[[7-metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-N-metil-L-fenilalaninamida	509.50, M+H
Ejemplo 25		Éster metílico de N-[[2,7-Dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	462.6, M+H
Ejemplo 26		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1-H-indol-3-carboxamida	503.6, M+H

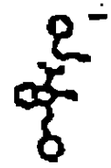
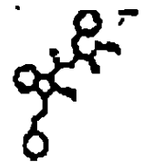
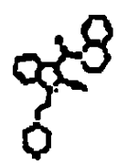
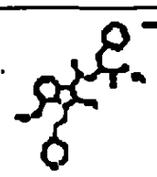
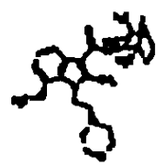
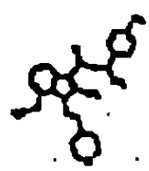
515

Ejemplo 27		Éster metílico de N-[[1-Metil-5-(pentiloxi)-1H-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina	333.2, M+H
Ejemplo 28		2-Metil-N-[2-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	406.24, M+H
Ejemplo 29		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil]etil]-N-[[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]metil]-1H-indol-3-carboxamida	462.24, M+H
Ejemplo 30		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-[2-(2-piridinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	393.26, M+H
Ejemplo 31		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-D-fenilalanina	479.6, M+H
Ejemplo 32		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-DL-fenilalanina	479.6, M+H

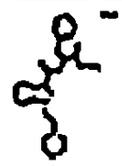
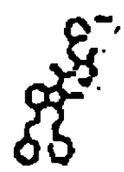
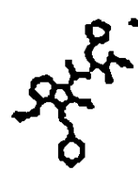
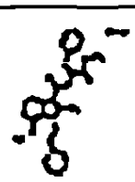
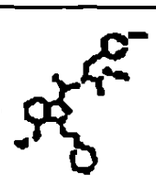
516

Ejemplo 33		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil-1H-indol-3-il] carbonil]-L-tirosina	495.6, M+H
Ejemplo 34		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-L-metionina	463.6, M+H
Ejemplo 35		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-3-metil-L-valina BMS-358015	445.6, M+H
Ejemplo 36		N^2-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-N,N-dimetil-L-fenilalaninamida	492.6, M+H
Ejemplo 37		Éster 1,1-dimetiletílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il] carbonil]-L-fenilalanina	521.7, M+H
Ejemplo 38		Éster etílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	493.6, M+H

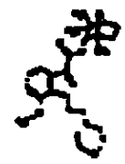
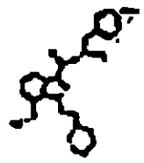
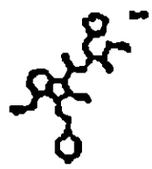
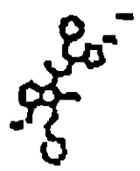
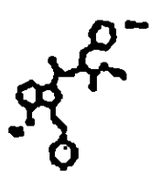
517

Ejemplo 39		(1S)-N-[1-(Hidroximetil)-2-feniletil]-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	422.31, M+H
Ejemplo 40		Éster metílico de N-[[2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	450.38, M+H
Ejemplo 41		1,2,3,4-Tetrahidro-1-[[2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]quinolina	404.40, M+H
Ejemplo 42		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il)carbonil]-L-fenilalanina	480.39, M+H
Ejemplo 43		7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indol-3-carboxamida	454.47, M+H
Ejemplo 44		7-Metoxi-2-metil-3-[1-(4-metilfenil)etil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	436.37, M+H

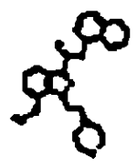
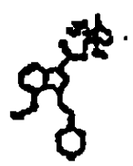
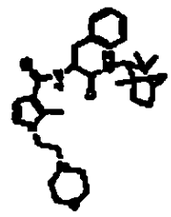
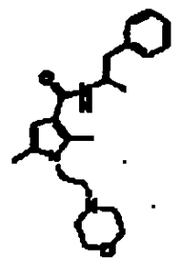
518

Ejemplo 45		Éster metílico de N-[1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	436.5, M+H
Ejemplo 46		Éster metílico de N-[[7-benciloxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil-L-fenilalanina	555.7, M+H
Ejemplo 47		Éster metílico del ácido (αS)-α-[[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]amino]-2-tiofenpropanoico	485.6, M+H
Ejemplo 48		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-6-aza-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	480.6, M+H
Ejemplo 49		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	466.5, M+H

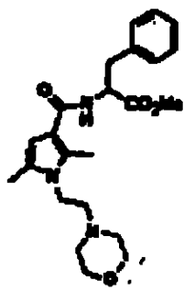
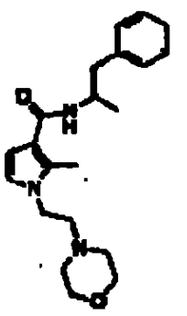
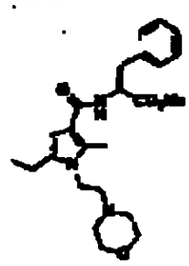
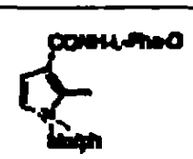
519

Ejemplo 50		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida	440.6, M+H
Ejemplo 51		N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-R-anfetamida	422.5, M+H
Ejemplo 52		Éster metílico del ácido (αS)-α-[[[7-Metoxi-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]amino]-2-tiazolpropanoico	486.6, M+H
Ejemplo 53		7-Metoxi-2-metil-N-[(1S)-1-(mezcla 1:1 de (3-metil y 2-metil)-tetrazolil)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-carboxamida	503.6, M+H
Ejemplo 54		Éster metílico de N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	465.6, M+H

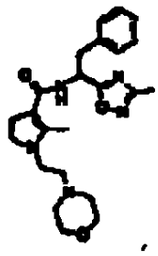
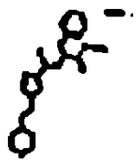
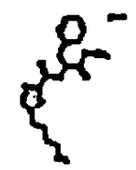
520

Ejemplo 55		N-[[7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indazol-3-il]carbonil]-1-naftilamida	430.5, M+H
Ejemplo 56		7-Metoxi-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-indol-3-carboxamida	439.6, M+H
Ejemplo 57		2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1H-pirrol-3-carboxamida	374.41, M+H
Ejemplo 58		2,5-Dimetil-N-[(1R)-1-metil-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida	370.28, M+H

521

Ejemplo 59		Éster metílico de N-[[2,5-Dimetil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	414.26, M+H
Ejemplo 60		2-Metil-N-[(1R)-1-metil-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-carboxamida	356.31, M+H
Ejemplo 61		Éster metílico de N-[[5-Etil-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	428.29, M+H
Ejemplo 62		Éster metílico de N-[[2-Metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-3-il]carbonil]-L-fenilalanina	400.28, M+H

522

Ejemplo 63		2-Metil-N-[(1S)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-feniletil]-1-[2-(4-morfolinil)etil)-1H-pirrol-3-carboxamida	504.35, M+H
Ejemplo 64		Éster metílico de N-[[1-[2-(4-Morfolinil)etil]-1H-imidazol-4-il]carbonil]-L-fenilalanina	387.30, M+H
Ejemplo 65		Éster metílico de N-[[1-(2-Fenoxietil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-L-fenilalanina	394.25, M+H
Ejemplo 66		Éster metílico de N-[(1-Pentil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-L-fenilalanina	344.29, M+H

Ejemplo 67

Preparación de (R)-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletilamina

A. Éster terbutílico del ácido (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletil]carbámico.

523 26

A una solución de N-Boc-L-fenilalanina (2.0 g, 7.5 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a 0 °C, se adicionó DCC (780 g, 3.8 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, el precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. Se adicionaron acetamidoxima (195 mg, 2.64 milimoles) y piridina (20 mililitros) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1.5 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (50 mililitros) y se lavó con ácido cítrico al 10% (3 x 25 mililitros). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/hexanos) proporcionó el éster terbutílico del ácido (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletil]carbámico (790 mg, rendimiento de 99%): 304.22, M+H.

B. (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletilamina

Al carbamato anterior se adicionó HCl 4 N en dioxano seco (10 mililitros) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se disolvió en HCl al 10% (100 mililitros) y se lavó con CH_2Cl_2 (2

524 287

x 50 mililitros). La capa acuosa se hizo básica con NaOH 3N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mililitros). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar la (R)-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-2-feniletilamina (506 mg, rendimiento de 94%). 204.18, M+H.

Ejemplo 68

Preparación de 4-metil-2-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol

A. CBZ-L-Fenil alanil-1-amino-2-propanol

Se mezclaron CBZ-L-Fenil alanina (1 milimol, 300 mg), BOP (1.5 milimoles, 660 mg), N-metilmorfolina(5 milimoles, 570 mg) y 1-amino-2-propanol (1.5 milimoles, 113 mg) en 20 mililitros de DMF. La mezcla se agitó y se calentó a 50 °C durante toda la noche, se enfrío súbitamente con acetato de etilo (30 mililitros), se lavó con $NaHCO_3$, (solución acuosa saturada), $NaHSO_4$ (solución acuosa saturada) y agua, y se secó sobre $MgSO_4$ para dar 330 mg de A.

525

B. CBZ-L-Fenil alanil-1-amino-2-oxo-propano

Se adicionó $COCl_2$ 0.2 M en CH_2Cl_2, a 5 mililitros de cloruro de metileno y se enfrió hasta -78 °C, se adicionaron 0.5 mililitros de DMSO, gota a gota, y se agitó durante 0.5 horas a -78 °C. 330 mg del producto crudo **B** se disolvieron en 2 mililitros de DMSO y se adicionaron 4 mililitros de cloruro de metileno y se agitó durante 1 hora a -78 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se adicionaron 20 mililitros de cloruro de metileno, se lavó con $NaHCO_3$ y $NaHSO_4$ y agua, se secó sobre $MgSO_4$, y el solvente se evaporó para dar 340 mg del producto crudo **B**.

C. 4-metil-2-[[1-fenil-2-(CBZ)-L-amino]etil]oxazol

El compuesto **B** se disolvió en $POCl_3$, (10 mililitros), la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno y durante toda la noche. La reacción se vertió cuidadosamente en solución de NaOH 1N enfriada, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó. Se obtuvieron 312 mg del producto crudo **C**.

526 21

D. 4-metil-2-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol

Se disolvieron 312 mg del compuesto C en MeOH, y se sometieron a hidrogenación con Pd al 10%/C como catalizador, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante resina de intercambio catiónico para dar 100 mg del aceite amarillo D.

Ejemplo 69

Preparación de 4-[[2-fenil-12-L-amino]etil]oxazol

Se enfrió una solución de isocianuro de trimetilsililmetilo (500 mg, 4.4 milimoles) hasta -78 °C en nitrógeno, se adicionó n-BuLi(1.6 M, 2.9 mililitros, 4.6 milimoles) durante 10 minutos, la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78 °C, y se introdujo, en 10 minutos, una solución de Boc-L-fenilalanina (490 mg, 1.80 milimoles) en THF (2 mililitros). Se continúa la agitación a -78 °C durante 10 minutos y la reacción se calentó hasta 0 °C durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó AcOH (0.26 mililitros, 4.6 milimoles) se concentró para dar 4-[[1-fenil-2-L-amino]etil]oxazol (crudo, 300 mg). Este compuesto se disolvió en cloruro de metileno (5 mililitros), se adicionó HCl 4N en 4 mililitros de

527 20

dioxano, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La evaporación del solvente, la adición de cloruro de metileno y la evaporación, proporcionaron el compuesto A (100 mg, forma de clorhidrato).

Ejemplo 70

Preparación de 1-[2-fenil-1-L-amino]etil-2 y 3-metil Tetrazol

A. Boc-L-Fenilalanil amida

Se adicionaron i-butilcloroformiato (0.66 mililitros; 5 milimoles) a una solución de Boc-fenilalanina (1.38 g; 5 milimoles) y N-metilmorfolina (0.55 mililitros; 5 milimoles) en 25 mililitros de cloruro de metileno a -20 °C. Después de la agitación durante 20 minutos a -20 °C, se adicionaron 25 mililitros de amoniaco 2M/MeOH. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (100 mililitros) y agua (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con solución saturada de $KHSO_4$ (100 mililitros), agua (100 mililitros), solución saturada de $NaHCO_3$ (100 mililitros) y salmuera (100 mililitros). El secado

528

($MgSO_4$) y la concentración, proporcionaron 1.33 gramos (99%) de 1 como un sólido blanco.

B. [[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]nitrilo

Una mezcla de 1 (1.30 gramos; 4.9 milimoles) e hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamonio, sal interna (1.7 gramos; 7.4 milimoles) en 50 mililitros de THF, se agitó 1 hora a temperatura ambiente. Después de remover el THF *in vacuo* se filtró el residuo a través de un tapón de gel de sílice, de 5 x 5 centímetros, lavando con EtOAc:Hex, 1:1. El filtrado se concentró para proporcionar 1.19 gramos (99%) de **B** como un sólido blanco.

C. 1-[[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]tetrazol

Una solución fría (-78 °C) de cloruro de dietilaluminio 1.8M en tolueno (8.6 mililitros; 15 milimoles) se adicionó, durante 15 minutos, a una solución de **B** (1.19 gramos; 4.8 milimoles) y azidotrimetilsilano (2.4 mililitros; 17 milimoles) en 20 mililitros de cloruro de metileno. Después de calentar lentamente a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó 18 horas y se adicionó AcOH/MeOH (30 mililitros) en

529

pequeñas porciones con precaución extrema para enfriar súbitamente la mezcla de reacción. Después de finalizar la adición, la mezcla resultante se dividió entre EtOAc (150 mililitros) y agua (150 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua (150 mililitros) y salmuera (150 mililitros). El secado ($MgSO_4$) y la concentración, proporcionaron 884 mg (64%) de C como un polvo blanco.

D. 3 y 2-metil-1-[[2-fenil-1-L-(tert-butiloxi)amino]etil]-tetrazol

Una mezcla de C (400 mg; 1.4 milimoles), carbonato de potasio (250 mg; 1.8 milimoles) y yodometano (256 mg; 1.8 milimoles) en 2 mililitros de DMF, se agitó 3 horas a temperatura ambiente. Después de dividir la mezcla de reacción entre EtOAc (100 mililitros) y agua (100 mililitros), la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mililitros) y salmuera (100 mililitros). El secado ($MgSO_4$) y la concentración, proporcionaron 405 mg (96%) de una mezcla 1:1 de D como un sólido de color amarillo claro.

530

E. 1-[2-fenil-1-L-amino]etil-2 y 3-metil Tetrazol

Una mezcla de C (400 mg; 1.3 milimoles) y HCl 4N/dioxano (3 mililitros; 12 milimoles) en 10 mililitros de EtOAc, se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La concentración y trituración con éter etílico produjeron 300 miligramos (96%) de una mezcla 1:1 de **E** como la sal clorhidrato.

Ejemplo 71

Preparación de cloruro del ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3- de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico

A. 2-metil-7-hidroxiindol

A 2-metil-7-metoxiindol (5 g, 34 milimoles) en CH_2Cl_2 (100 mililitros) enfriado en un baño de hielo, se adicionó lentamente BBr_3 puro (9.5 mililitros, 100 milimoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 12 horas adicionales. Después de enfriar hasta -10 °C la reacción se enfrió súbitamente mediante la adición de MeOH (32 mililitros) y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trituró con Et_2O y se filtró para dar

531

6.86 g (95%) de un sólido de color café claro como la sal bromhidrato. El tiempo de retención de HPLC fue de 2.7 minutos.

B. 2-metil-7-((R)-2-3-oxo)propiloxi indol

Al compuesto A (2.8 g, 20 milimoles) en THF (40 mililitros) enfriado a 0 °C, se adicionó (R)-(+)-glicidol recientemente destilado (2.7 mililitros, 41 milimoles) y PPh_3 (12 mg, 45 milimoles), seguido de la adición lenta de DEAD (7.4 mililitros, 47.0 milimoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas adicionales y luego se eliminó el solvente *in vacuo* y la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna para dar 1.74 gramos (42.4%) de un aceite espeso. Tiempo de retención de HPLC: 3.3 minutos.

Condición 2

Alternativamente, el Compuesto A se puede hacer reaccionar en EtOH con (R)-(-)-epiclorohidrina, usando K_2CO_3 como una base a 40 °C para dar 73% del producto después de la purificación.

532

C. 2-metil-7-(3-morfolino-2-(S)-hidroxi)propiloxiind 1

Al compuesto B (1.7 gramos, 8.6 milimoles) en THF (5 mililitros) se adicionó morfolina (8 mililitros) y se calentó a 60 °C durante 1.5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se adicionó agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre $MgSO_4$. El solvente se elimina *in vacuo* hasta un volumen pequeño y el producto se cristalizó con la adición de Et_2O. La filtración dio 1.65 gramos (67%) de un sólido pálido. Tiempo de retención de HPLC: 2.31 minutos.

D.2-metil-7-[3-morfolino-2-(S)-(metilsulfonil)propiloxiindol

Al compuesto C (1.6 gramos, 5.48 milimoles) en CH_2Cl_2 (30 mililitros) enfriado a 0 °C, se adicionó Et_3N (1.5 mililitros, 11 milimoles) seguido de la lenta adición de cloruro de metansulfonilo (0.6 mililitros, 6.6 milimoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 horas y luego se adicionó a agua enfriada con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y luego se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó *in vacuo* y luego se adicionó THF anhidro y se eliminó *in vacuo* 2 veces. El material

533

crudo se usó inmediatamente en la próxima etapa sin purificación adicional. Tiempo de retención de HPLC: 2.6 minutos.

E. (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

A NaOH (400 mg, 17 milimoles) en THF anhidro (50 mililitros) enfriado en un baño de hielo, se adiciona el Compuesto D crudo en THF (50 mililitros) seguido de la adición de DMF (20 mililitros). La reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió en un baño de hielo y luego se enfrió súbitamente con HOAc y el solvente se eliminó *in vacuo*. Se adicionó agua al residuo, se neutralizó con NaOH y luego se filtró para dar 1.3 gramos (86.5%, 94.96% por HPLC quiral) de un sólido cristalino. Tiempo de retención de HPLC: 2.207 minutos.

F. (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-triclorometilcetona.

Al Compuesto E (1.18 gramos, 4.33 milimoles) en dicloroetano (24 mililitros) se adicionó cloruro de

534

tricloroacetilo (1.45 mililitros, 13.0 milimoles) luego se calentó la mezcla a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriar la reacción en un baño de hielo se adicionó Et_2O y el precipitado se recolectó por filtración para dar 1.83 gramos (93%) como un sólido pálido, como la sal clorhidrató. Tiempo de retención de HPLC: 3.1 minutos.

G. Ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(-4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxílico

Al Compuesto F (1.8 gramos, 4.0 milimoles) en THF (40 mililitros) se adicionó NaOH (2.77 mililitros, 50% acuoso) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el solvente *in vacuo* se adicionó agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa acuosa se llevó a un pH de 6 con HCl y el sólido se recolectó por filtración para dar 0.97 gramos (76.5%) de un sólido pálido. Tiempo de retención de HPLC: 1.96 minutos.

535

H. Cloruro del Ácido (3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxílico

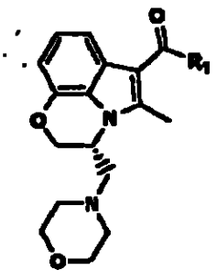
Al compuesto G (0.35 gramos; 1.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros enfriados en un baño de hielo) se adicionaron lentamente cloruro de oxalilo (0.39 mililitros, 4.42 milimoles) seguido de 1 gota de DMF. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 0.5 horas adicionales. Se adicionó éter dietílico para precipitar el producto como la sal clorhidrato y se recolectó por filtración para dar 410 mg (99.8%) de un sólido café claro.

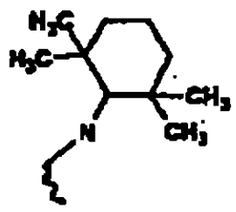
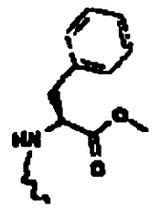
Ejemplos 72-82

Esquema General para la Preparación de amidas tricíclicas

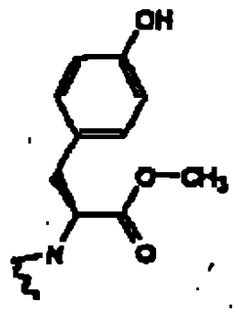
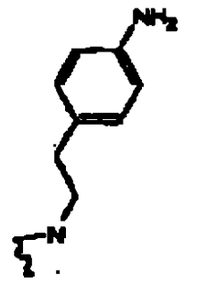
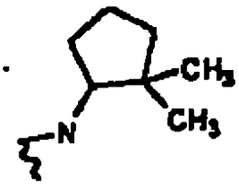
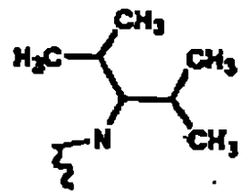
Al ejemplo 52 (40 mg, 0.11 milimoles) en THF (0.7 mililitros) se adicionó Et_3N (60 µl, 0.43 milimoles) seguido de la amina apropiada (25.6 mg, 0.118 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. El EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 y luego se eliminó el solvente *in vacuo*. El residuo se disolvió

en CH_2Cl_2 y se adicionó HCl 4N en dioxano, seguido de Et_2O. El producto se aisló por filtración como la sal clorhidrato.

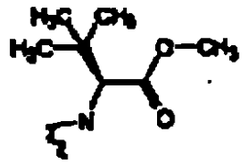
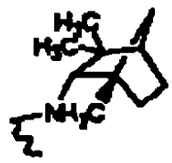


Muestra #	R1	Nombre	Espect. de Masas $M+H^+$
72		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(2,2,6,6-tetrametilciclohexil)-pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	454.39
73		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-L-fenilalanina	478.33

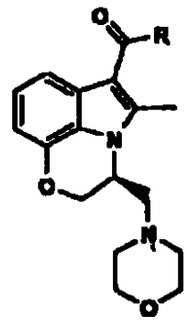
537

74		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]-carbonil]-L-, tirosina	494.31
75		(3R)-N-[2-(4-Aminofenil)etil]-2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	435.29
76		(3R)-N-(2,2 Dimetilciclopentil)-2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	412.31
77		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-N-[2-metil-1-(1-metiletil)propil]-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacina-6-carboxamida	414.32

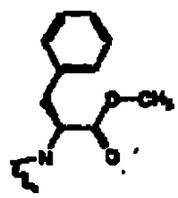
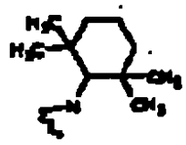
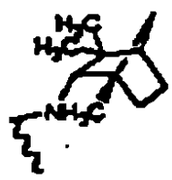
538

78		Éster metílico de N-[[(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil) pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-3-metil-L-valina	444.32
79		(3R)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil-N-[1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	452.37

Los siguientes compuestos se prepararon como se bosquejó anteriormente, excepto que se utilizó el (S)-(-)-glicidol;



539

Muestra #	R	Nombre	MS (M+H)
80		Éster metílico de N-[[(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-il]carbonil]-L-fenilalanina BMS-389421	478.34
81		(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(2,2,6,6-tetrametilciclohexil) pirrolo [1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	454.39
82		(3S)-2,3-Dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-N-(1,3,3-trimetilbiciclo[2.2.1]-heptan-2-il)pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxacin-6-carboxamida	452.37

540

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal de sangre caliente, una cantidad efectiva para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, de al menos un modulador de receptores canabinoides.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la enfermedad respiratoria se selecciona del grupo que consiste del trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la cantidad efectiva para el tratamiento de la enfermedad respiratoria, de al menos un modulador de receptores canabinoides, es desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg/día.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde al menos un modulador de receptores canabinoides se encuentra en la forma de una composición farmacéutica que contiene el modulador de

541

receptores canabinoides y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

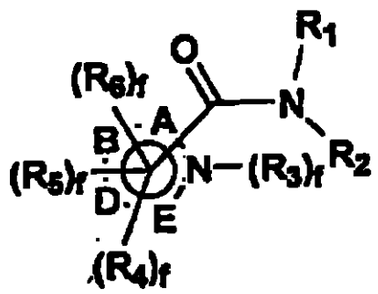
5. El método de conformidad con la reivindicación 1, que comprende administrar al animal de sangre caliente, el modulador de receptores canabinoides, en combinación con al menos un agente terapéutico apropiado para el tratamiento de la enfermedad respiratoria.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, que comprende administrar el al menos un modulador de receptores canabinoides, a través de un modo de administración seleccionado del grupo que consiste de la administración oral, sublingüal, bucal, parenteral, nasal y rectal.

7. El método de conformidad con la reivindicación 4, en donde la composición se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos para inyección, líquido para infusión, rociadores para inhalación, cremas, ungüentos y supositorios.

8. Un compuesto de la fórmula 1:

542



Fórmula 1

en donde cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E puede ser un átomo de carbono que esté sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes que se pueden fusionar para formar una anillo de arilo bicíclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo bicíclico de 6 miembros, en donde el anillo de arilo bicíclico de 6 miembros contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos;

f es 0 ó 1;

cualesquiera de R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, pueden estar en cualquier posición en el compuesto bicíclico;

N es nitrógeno;

583

R_1 y R_2:

(1) se selecciona cada uno, independientemente, de:

(I) hidrógeno o R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; y

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, o

(2) junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3, anillo heterocíclico que puede tener opcionalmente fusionado al mismo un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3:

R_3, R_4, R_5, R_6, se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) hidrógeno o R_7;

(2) -OH ó $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$;

(4) $-(CH_2)_uSH$ o $-(CH_2)_uSR_{10}$, ó $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$ en donde u se selecciona independientemente de 0, 1, ó 2;

R_7 se selecciona de alquilo, alquilo ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

549

cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aminoácidos y derivados de los mismos (incluyendo las amidas y ésteres de aminoácidos), cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

Cualesquiera dos de R_1-R_6 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo carbocíclico o heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente al mismo, un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

R_8 y R_9:

(1) se seleccionan, cada uno, independientemente de hidrógeno, R_7 ó $-C(O)R_7$; ó

(2) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo

545

heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente, al mismo, un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3;

R_{10} se selecciona de alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan, cada uno, independientemente de:

(1) hidrógeno o Z_6, en donde Z_6 se selecciona de (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que puede estar sustituido por uno o más de los mismos o diferentes grupos (i); ó (iii) un grupo (i) ó (ii) que puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (19),

(2) $-OH$ ó $-OZ_6$;

(3) $-SH$ ó $-SZ_6$;

(4) $-C(O)_qH$ ó $-C(O)_qZ_6$; en donde q se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2 incluyendo $C(O)-OH$ y $-C(O)_qOZ_6$;

(5) $-SO_3H$; $-S(O)_qZ_6$; ó $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

546

(6) $-C(O)N(R_1)OR_2$

(7) $-C(O)NR_1R_2$

(8) halo;

(9) ciano;

(10) nitro;

(11) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(12) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$;

(13) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-Z_6$;

(14) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

(15) oxo;

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalquilo

(18) cualesquiera de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados; o

(19) cualesquiera dos de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden conjuntamente ser $-O-(CH_2)_q-O-$;

Z_4 y Z_5 se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) un enlace sencillo

(2) $-Z_{11}-$;

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

547

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; y

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 y Z_{10};

(1) cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y Z_6;

(2) Z_7 y Z_8, o Z_6 y Z_{10}, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno, que complete un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados, anillo que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; ó

(3) Z_7 ó Z_8, conjuntamente con Z_9, pueden ser alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están enlazados, anillo que puede estar sustituido o insustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; y,

Z_{11} y Z_{12} se seleccionan, cada uno, independientemente de:

(1) un enlace sencillo;

(2) alquileno;

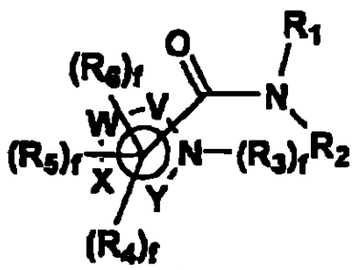
(3) alquenileno; ó

(4) alquinileno,

548

y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

9. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 8, que tienen la fórmula 1a:



Fórmula 1a

en donde

cada uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono que puede estar sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

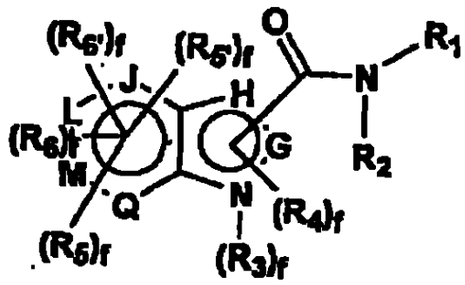
R_1, R_2 R_3, R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron anteriormente y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6 tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente,

y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

10. Los compuestos de conformidad con la

549

reivindicación 8 que tienen la fórmula 1b:

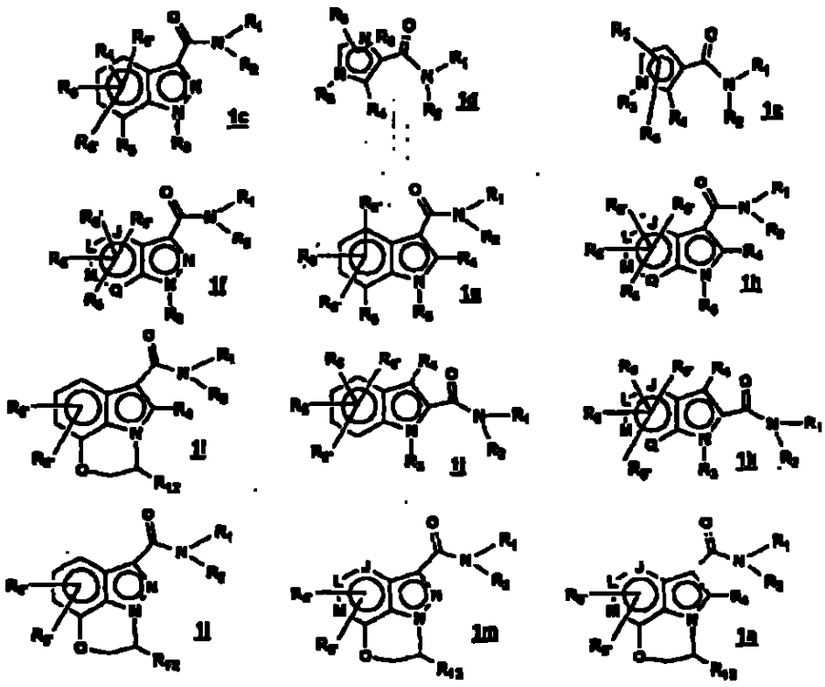


Fómula 1b

En donde cada uno de G, H, J, L, M y Q es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, al menos uno de G y H es un átomo de carbono que puede estar sustituido con $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3 R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron anteriormente, R_5, y R_6 se seleccionan de los mismos grupos definidos para R_5 y R_6, y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6, tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente, y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

11. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 8, seleccionados del grupo que consiste de

550 M



En donde uno de J, L, M y Q es nitrógeno y el resto son carbono, cada uno de R_3 y R_{12} se seleccionan independientemente de alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono tal como CH_2CH_2-morfolino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, éter alquílico de 1 a 6 átomos de carbono; alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo;

R_4 se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etilo, isopropilo, y fenilo;

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$, se seleccionan de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi, alquilariloxi, nitrito, ciano,

551

alquilamida, arilamida y haluro, o R_5 y R_6 pueden formar conjuntamente un anillo de 6 miembros que contenga oxígeno y nitrógeno, que pueda estar sustituido con R_{12};

R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la cantidad efectiva del al menos un compuesto, es desde aproximadamente 0.1 hasta 100 mg/kg/dia.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, en una forma apropiada para un modo de administración seleccionado del grupo que consiste de la administración oral, sublingual, bucal, parenteral, nasal y rectal.

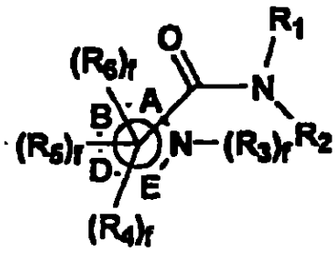
15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, en una forma seleccionada del grupo que consiste de tabletas,

552

cápsulas, gránulos, polvos, líquidos para inyección, líquidos para infusión, rociadores para inhalación, cremas, ungüentos y supositorios.

16. Un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal de sangre caliente, una cantidad efectiva para el tratamiento de la enfermedad respiratoria, de al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 8.

17. Un método para el tratamiento de enfermedades no respiratorias mediadas por los receptores canabinoides, en un animal de sangre caliente, que comprende administrar al animal de sangre caliente una cantidad efectiva de al menos un compuesto de fórmula 1:



Fórmula 1

553

en donde

cada uno de A, B, D y E es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de A, B, D y E es un átomo de carbono que está sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

opcionalmente, dos de A, B, D y E son átomos de carbono adyacentes que se pueden fusionar para formar una anillo de arilo biciclico de 6 miembros o un anillo de heteroarilo biciclico de 6 miembros, en donde el anillo de arilo biciclico de 6 miembros contiene únicamente nitrógeno como su heteroátomo o heteroátomos;

f es 0 ó 1;

cualesquiera de R_4, R_5 y R_6, si se encuentran presentes, pueden estar en cualquier posición en el compuesto biciclico;

N es nitrógeno;

R_1 y R_2:

(1) se selecciona cada uno, independientemente, de:

(I) hidrógeno o R_7;

(II) $-Z_4-R_7$; y

(III) $-Z_4-NR_8R_9$, o

(2) junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede

554

estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3, anillo heterocíclico que puede tener opcionalmente fusionado al mismo un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3:

R_3, R_4, R_5, R_6, se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) hidrógeno o R_7;

(2) -OH ó $-OR_7$;

(3) $-NR_8R_9$;

(4) $-(CH_2)_uSH$ o $-(CH_2)_uSR_{10}$, ó $-(CH_2)_uS(O)_uR_{10}$ en donde u se selecciona independientemente de 0, 1, ó 2;

R_7 se selecciona de alquilo, alquilo ramificado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aminoácidos y derivados de los mismos (incluyendo las amidas y ésteres de aminoácidos), cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3;

Cualesquiera dos de R_1-R_6 pueden unirse

555

para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo carbocíclico o heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente al mismo, un anillo de benceno insustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3;

R_8 y R_9:

(1) se seleccionan, cada uno, independientemente de hidrógeno, R_7 ó $-C(O)R_7$; ó

(2) junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, completan un anillo heterocíclico, saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3, anillo heterocíclico que puede tener fusionado, opcionalmente, al mismo, un anillo de benceno no sustituido o un anillo de benceno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3;

R_{10} se selecciona de alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2, y Z_3;

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan, cada uno, independientemente

556

de:

(1) hidrógeno o Z_6, en donde Z_6 se selecciona de (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo, o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que puede estar sustituido por uno o más de los mismos o diferentes grupos (i); ó (iii) un grupo (i) ó (ii) que puede estar sustituido por uno o más de los siguientes grupos (2) a (19),

(2) -OH ó $-OZ_6$;

(3) -SH ó $-SZ_6$;

(4) $-C(O)_qH$ ó $-C(O)_qZ_6$; en donde q se selecciona independientemente de 0, 1 ó 2 incluyendo C(O)-OH y $-C(O)_qOZ_6$;

(5) $-SO_3H$; $-S(O)_qZ_6$; ó $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

(6) $-C(O)N(R_1)OR_2$

(7) $-C(O)NR_1R_2$

(8) halo;

(9) ciano;

(10) nitro;

(11) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(12) $-Z_4-N(Z_9)-Z_5-NZ_7Z_8$;

(13) $-Z_4N(Z_{10})-Z_5-Z_6$;

(14) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

557

(15) oxo;

(16) $-O-C(O)_q-Z_6$;

(17) haloalquilo

(18) cualesquiera dos de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados; o

(19) cualesquiera dos de Z_1, Z_2 y Z_3, pueden conjuntamente ser $-O-(CH_2)_q-O-$;

Z_4 y Z_5 se seleccionan cada uno independientemente de:

(1) un enlace sencillo

(2) $-Z_{11}-$

(3) $-Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}-$;

(4) $-Z_{11}-C(O)-Z_{12}-$;

(5) $-Z_{11}-C(S)-Z_{12}-$;

(6) $-Z_{11}-O-Z_{12}-$;

(7) $-Z_{11}-S-Z_{12}-$;

(8) $-Z_{11}-O-C(O)-Z_{12}-$; y

(9) $-Z_{11}-C(O)-O-Z_{12}-$;

Z_7, Z_8, Z_9 y Z_{10};

(1) cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno y Z_6;

(2) Z_7 y Z_8, o Z_6 y Z_{10}, pueden ser

conjuntamente alquileno o alquenileno, que complete un anillo saturado o insaturado, de 3 a 8 miembros, junto con los átomos a los cuales están enlazados, anillo que puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; ó

(3) Z_7 ó Z_8, conjuntamente con Z_9, pueden ser alquileno o alquenileno que completen un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están enlazados, anillo que puede estar sustituido o insustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de Z_1, Z_2 y Z_3; y,

Z_{11} y Z_{12} se seleccionan, cada uno, independientemente de:

(1) un enlace sencillo;

(2) alquileno;

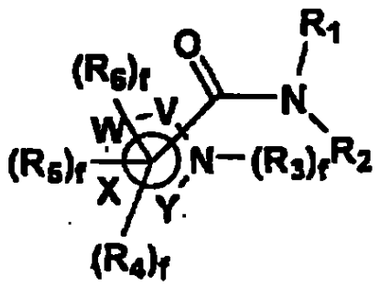
(3) alquenileno; ó

(4) alquinileno,

y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde el compuesto de fórmula 1 tiene la fórmula 1a:

559



Fórmula 1a

en donde

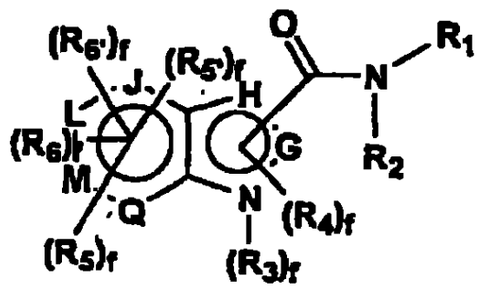
cada uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y al menos uno de V, W, X e Y es un átomo de carbono que puede estar sustituido con $C(O)NR_1R_2$;

R_1, R_2 R_3, R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron anteriormente y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6 tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente,

y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

19. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde el compuesto de fórmula 1 tiene la fórmula 1b:

560

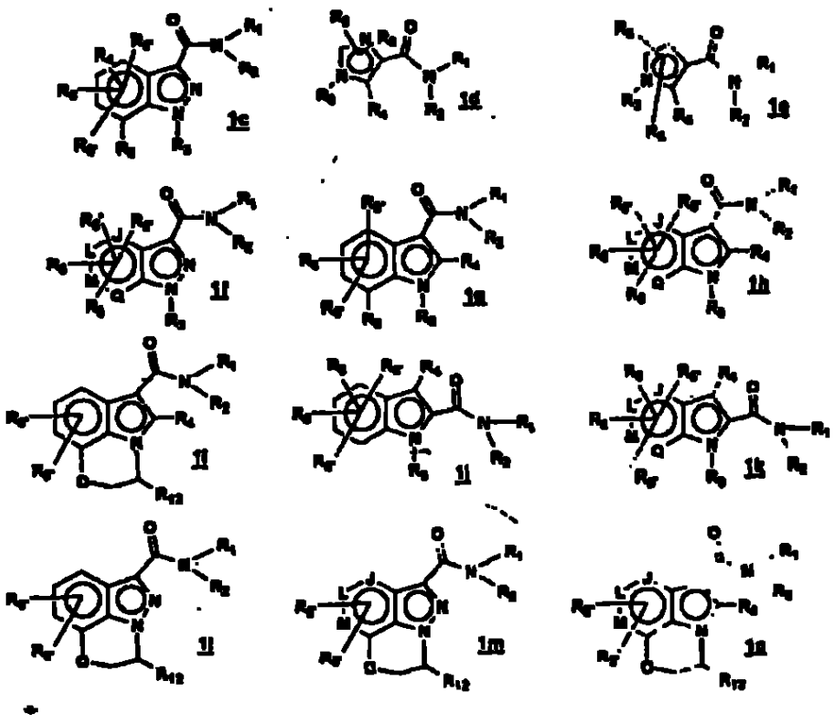


Fórmula 1b

en donde cada uno de G, H, J, L, M y Q es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, al menos uno de G y H es un átomo de carbono que puede estar sustituido con $C(O)NR_1R_2$; R_1, R_2, R_3 R_4, R_5, R_6 y f son como se definieron anteriormente, R_5, y R_6 se seleccionan de los mismos grupos definidos para R_5 y R_6, y opcionalmente, cualesquiera dos de R_1-R_6, tomados conjuntamente, pueden formar un anillo como se definió anteriormente, y sales, profármacos y solvatos de los mismos.

20. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde el compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo que consiste de

561



En donde uno de J, L, M y Q es nitrógeno y el resto son carbono, cada uno de R_3 y R_{12} se seleccionan independientemente de alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono tal como CH_2CH_2-morfolino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, éter alquílico de 1 a 6 átomos de carbono; alquilarilo, arilo, alquilheteroarilo, y heteroarilo;

R_4 se selecciona de hidrógeno, metilo, metoxi, etilo, isopropilo, y fenilo;

R_5, $R_{5'}$, R_6, $R_{6'}$, se seleccionan de hidrógeno, alquilo de

562

1 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, ariloxi, alquilariloxi, nitrito, ciano, alquilamida, arilamida y haluro, o R_5 y R_6 pueden formar conjuntamente un anillo de 6 miembros que contenga oxigeno y nitrógeno, que pueda estar sustituido con R_{12}; y

R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente.

21. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde las enfermedades no respiratorias mediadas por los receptores canabinoides, se seleccionan del grupo que consiste de enfermedades mediadas por leucocitos, enfermedades autoinmunes, y las enfermedades de desgranulación inducidas por el FC épsilon.

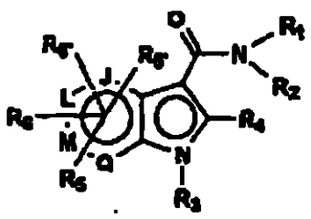
22. El método de conformidad con la reivindicación 17, en donde las enfermedades no respiratorias mediadas por los receptores canabinoides, se seleccionan del grupo que consiste del rechazo a transplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de intestino inflamatorio, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por las células T, soriasis, tiroiditis de Hashimoto, sindrome de Guillain-Barre,

563

cáncer, dermatitis por contacto, rinitis alérgica, y daño isquémico o por reperfusión.

23. El método de conformidad con la reivindicación 17, que comprende administrar al animal de sangre caliente, el modulador de los receptores canabinoides, de fórmula 1, con al menos un agente terapéutico apropiado para el tratamiento de enfermedades no respiratorias mediadas por los receptores canabinoides.

24. Un método para producir un compuesto de la fórmula 1h

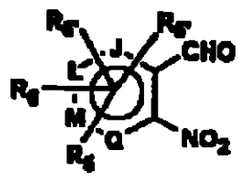


1h

que comprende:

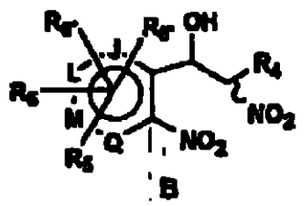
hacer reaccionar un compuesto de fórmula A;

564



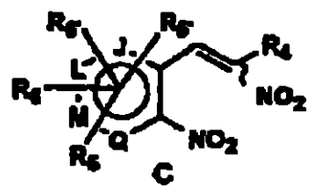
A

con un nitroalquilo y una sal haluro en la presencia de 18-corona-6 para formar un compuesto resultante de fórmula B;



B

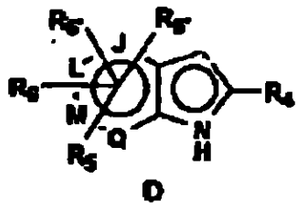
hacer reaccionar el compuesto B con anhidrido acético y un agente que contenga flúor en la presencia del 18-corona-6 para dar un compuesto de fórmula C;



C

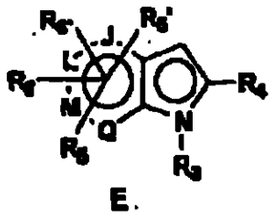
565

reducir el compuesto C bajo condiciones de hidrogenación estándares, en un solvente, para proporcionar un compuesto de fórmula D;



D

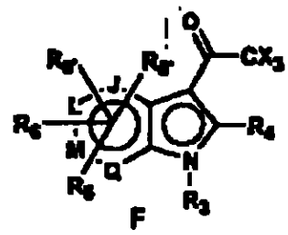
tratar el compuesto de fórmula D con un R_3-haluro en la presencia de una base y un solvente, para formar un compuesto de fórmula E;



E

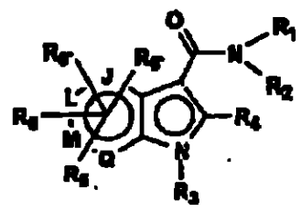
tratar el compuesto de fórmula E con haluro de trihaloacetilo, opcionalmente en la presencia de una base y un solvente, para dar un compuesto de fórmula F; y

566



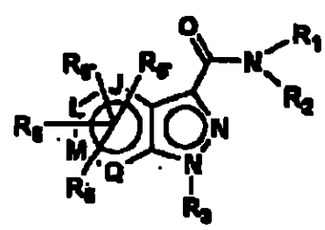
F

tratar el compuesto de fórmula F con una amina, en la presencia de una base, para formar una amida de fórmula 1h



1h

25. Un método para producir un compuesto de fórmula 1f

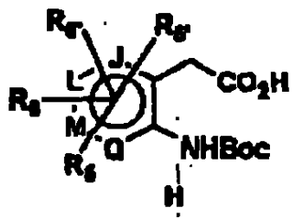


1f

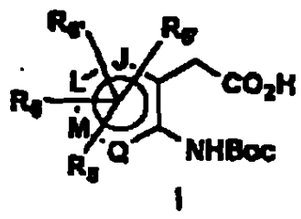
567

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula H;



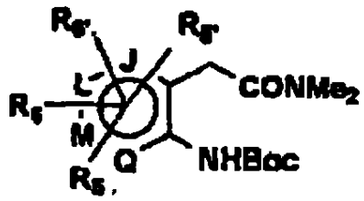
con un litio alquílico y dióxido de carbono, para formar un compuesto de fórmula I;



I

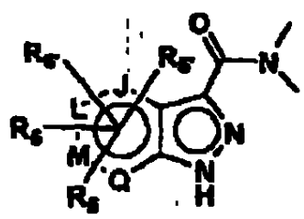
hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con una amina dialquílica, bajo condiciones estándares de enlace amidá, para formar un compuesto de fórmula J;

568



J

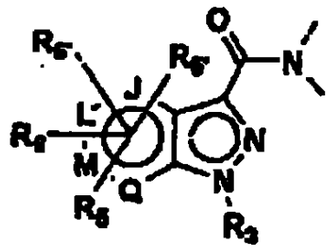
tratar el compuesto de fórmula J con un nitrito, en ácido acuoso, a una temperatura elevada, para dar un compuesto de fórmula K;



K

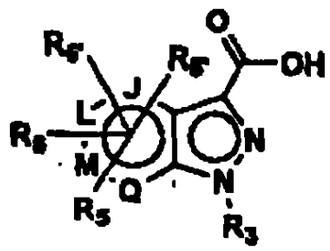
tratar el compuesto de fórmula K con R_3-X en la presencia de una base, para dar un compuesto de fórmula L;

569



L

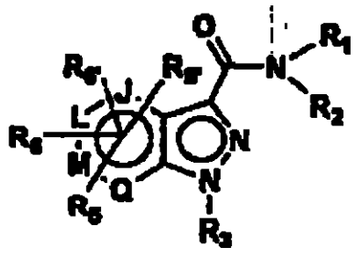
hidrolizar el compuesto de fórmula L bajo condiciones básicas acuosas, para producir un compuesto de fórmula M;



M

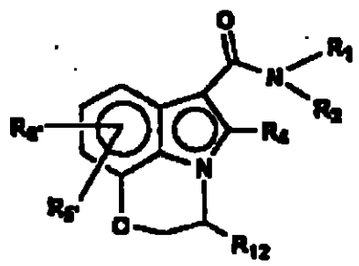
hacer reaccionar el compuesto de fórmula M con una amina, bajo condiciones estándares de acoplamiento de enlace amida, para proporcionar un compuesto de fórmula 1f;

520



1f

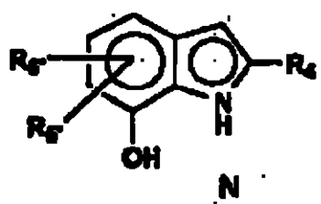
26. Un método para producir un compuesto de fórmula 1i:



1i

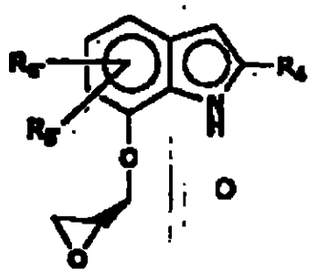
en donde R_{12} = CH_2-X_1-R_{11}

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula N;

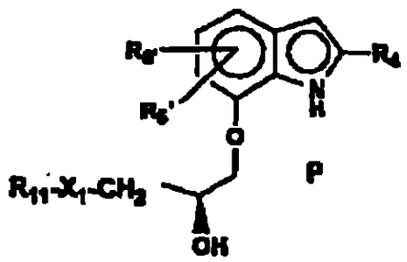


N

con (R)-(+)-glicidol, bajo condiciones estándares de Mitsunobu, para dar un compuesto de fórmula O;

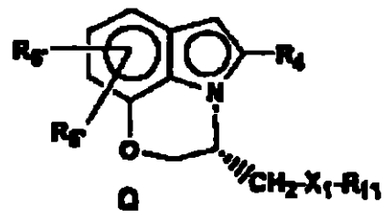


hacer reaccionar el compuesto de fórmula O con un nucleófilo R_{11}-X_1- (o R_{11}-X_1-H en donde H es hidrógeno) para dar un compuesto de fórmula P;



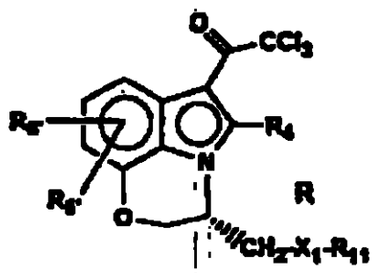
hacer reaccionar el compuesto de fórmula P bajo condiciones de Mitsunobu, para dar un compuesto de fórmula Q;

572



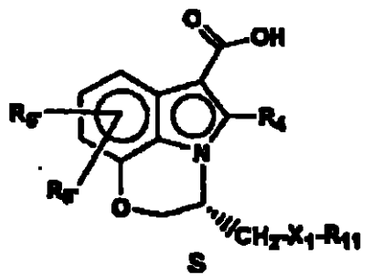
Q

hacer reaccionar el compuesto de fórmula Q con haluro de trihaloacetilo, a una temperatura elevada, para dar un compuesto de fórmula R;



R

hidrolizar el compuesto de fórmula R bajo condiciones básicas para dar un compuesto de S; y



S

hacer reaccionar el compuesto de fórmula S con una amina, bajo condiciones estándares de acoplamiento de enlace amida, para dar un compuesto de fórmula Ii.

573 576

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Fech Radicacion : 01009867 00000000 Folios: 575
Fecha (RRU): 2001-02-09 16:52:02
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. -Colombia

EXTRACTO

577

574

AS: 84.129

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01009867 20000000 Folios: 575
Fecha (AMD): 2001-02-09 16:52:02
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION De NUEVAS LINEA/TIMES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

01-9867

① SOLICITUD DE :

☐ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-4000 Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio: Estados Unidos	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
③ REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 3-802200 Fax: E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 170.322 TP1003
④ INVENTOR (ES) (72)	Nombre: En Hoja Anexa → Dirección: Teléfono: Fax: E-mail: Domicilio	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número

⑤ Título (54) MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES, SUS PROCESOS DE PREPARACION Y SU USO DE LOS MODULADORES DE RECEPTORES CANABINOIDES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y NO RESPIRATORIAS

⑥ Clasificación Internacional (51) A61K 31/52 , 31/166

⑦ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha*	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	00-02-11	60/118,818

⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:
6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

⑨ Comprobante de pago No.S. 01-6,847 y 7,140 **Fecha** 07-02-2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

878

2001-1867 575

Drigard & Castro
Abogados

ASUNTO: 84.129

INVENTORES

1. Katerina Leftheris
Richmond Drive, Skillman, NJ 08558
Estados Unidos de América

2. Rulin Zhao
42 Manley Road, Pennington, NJ 08543
Estados Unidos de América

3. Bang-Chi Chen
28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08536
Estados Unidos de América

4. Peter Kiener
2 Saddleview Lane, Doylestown, PA 18901
Estados Unidos de América

5. Hong Wu
315 White Pine Circle, Lawrenceville,
NJ 08648, Estados Unidos de América

6. Chennagiri R. Pandit,
12041 Sabre Springs Parway #337, San Diego
CA 92128, Estados Unidos de América

7. Stephen Wrobleski
1507 South Branch Dr Whioterhouse Station
NJ 08889, Estados Unidos de América

8. Ping Chen
21 Derby Chase Court, Belle Mead,
N.J 08502 Estados Unidos de América

9. John Hynes, Jr.
95 Dispatch Drive, Washington,
Crossing, PA 18977, Estados Unidos

10. Malinda Longphre
82 Nassau Street, 3B, Princeton,
NJ 08540, Estados Unidos de América

11. Derek J. Norris
52 Manley Road, Pennington,
NJ 08534, Estados Unidos de América

12. Steven Spergel
1807 Jericho Drive, Warrington,
PA 18976 Estados Unidos de América

13. John Tokarski
11 Walker Drive, Princeton,
NJ 08540, Estados Unidos de América

Falta 6 tarjeta
propietario

576

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un mamífero, en el que el compuesto es un modulador de receptores canabinoides.

2. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, que comprende el uso de un modulador del receptor CB2, para bloquear o bloquear substancialmente la activación de las células epititeliales del pulmón, para tratar la enfermedad respiratoria.

3. El uso de un compuesto, o sal o hidrato del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la enfermedad respiratoria se selecciona del trastorno obstructivo pulmonar crónico, enfisema, asma y bronquitis.

4. El uso de un modulador de receptores canabinoides, para tratar una enfermedad respiratoria o no respiratoria, asociada con la activación de los leucocitos, en un mamífero, que comprende administrar a ese mamífero

880 517

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE

REFERENCIA:	Radicación No.	01-9867
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1011
	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, se le comunica que:

- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia