P.I. P.C.T.

Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

05040051

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05040051

54. **TÍTULO** COMPUESTOS DE PIRINA Y ASOS DE LOS MISMOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K31/52 A61P3/04

71. **SOLICITANTE** PFIZER PRODUCTS. INC.

DOMICILIO

74. **APODERADO** Carlos R. Duarte.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 27 ABRIL /2005

55

(FORMA P-10)

OLARTERAISBECK

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05040051 00000002 Folios: 449
Fecha (AMD): 2005-04-27 16:44:18
Tramite : 911 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-05-05

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** PFIZER PRODUCTS INC. **Dirección:** Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Wold Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olarteraisbeck.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] **Cual** _____ **Número** 79782747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** DAVID ANDREW GRIFFITH **Dirección:** Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE.	

(3) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/004619 Fecha Octubre 21, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/037823 Fecha Mayo 6, 2004

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE PURINA Y USOS DE LOS MISMOS.**

Clasificación Internacional (51) **C07D 473/30** A61K31/52 ; A61P31/04

Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Octubre 28, 2002	60/421,874

(9) **Comprobante de pago No.** 27,841 **Fecha** Abril 18, 2005

(0) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(1) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(2) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

3 B

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05040851 00000000 Folios: 443
Fecha (AMD): 2005-04-27 16:44:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 27,841
FECHA : ABRIL 18 DE 2005

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27054702	14/04/2005	6,954,000.00

C O N C E P T O

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

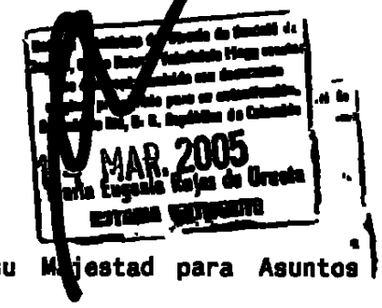
APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad, New York, USA

NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia que se ha tenido a la vista
coincide con una copia
14 MAR. 2005

OLARTERAISBECK

LARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14 Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HOWNE ENGALL AND FREEMAN

NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON UNA COPIA
QUE A LA HE TENIDO A LA VISTA
14 MAR. 2003
NOTARIO

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / *Le présent acte public*

2. Has been signed by / *a été signé par* K Greenwood

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

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

   Certified/*Attesté*

5. at London/*à Londres*
6. the/*le* 17 July 2003

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

8. Number/*sous No* G210435

9. Stamp: / *timbre:*

10. Signature: R. Bawden

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

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

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
Que esta fotocopia coincide con el original que se le presentó
14 MAR. 2005
NOTARIA

7 F

PC25033A
CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC, todo nuestro derecho, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en COMPUESTOS DE PURINA Y USOS DE LOS MISMOS, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) David Andrew Griffith Groton, CT, USA. 17 de marzo de 2005
Lugar, fecha y firma - David Andrew GRIFFITH

Por el presente certifico que este es el documento original.

Suscrito y jurado ante mí, en presencia el 18 de marzo de 2005.
(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

8
8

APOSTILLA

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

1. País: Distrito de Columbia

   Estados Unidos de América

2. El presente documento público

   Fue firmado por: Albert L. Themes

3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia

4. Lleva el sello de Albert Themes Notario Público D.C.

   SE CERTIFICÓ

5. En Washington D.C.

6. El 18 de marzo de 2005

7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.

8. Bajo el Número 139052

9. Aparece el sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por Sherryl H. Newman.

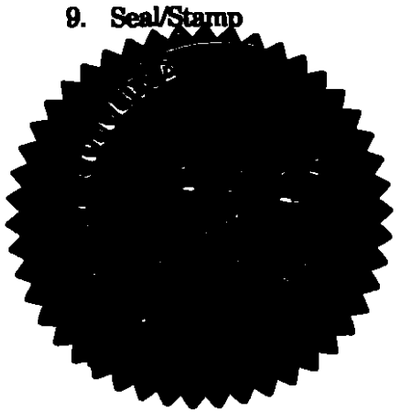
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
   United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC, D.C.

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 18TH day of MARCH 2005
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 139052
9. Seal/Stamp



10. Signature

SHERRY H. NEWMAN

PC25033A

CO-1

~~10~~ 10

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PURINE COMPOUNDS AND USES THEREOF** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

David Andrew Griffith Groton, CT USA 17 March, 2005

Place, date and signature - David Andrew GRIFFITH

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
18 day of MAR, 2005, a Notary Public
in and for the [redacted] of DC.

Albert L Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

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

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau

(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037823 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 473/30, 473/34, 473/40, 239/48, A61K 31/52, A61P 3/04

(21) International Application Number: PCT/IB2003/004619

(22) International Filing Date: 21 October 2003 (21.10.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/421,874 28 October 2002 (28.10.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (*for US only*): GRIFFITH, David, Andrew [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

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

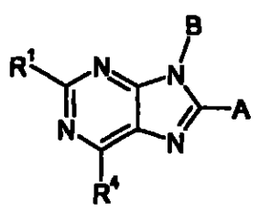
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ,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

Published:
— *with international search report*

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

WO 2004/037823 A1

(54) Title: PURINE COMPOUNDS AND USES THEREOF AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I) that act as cannabinoid receptor ligands and their uses in the treatment of diseases linked to the mediation of the cannabinoid receptors in animals are described herein.

PURINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to purine compounds and intermediates useful in the synthesis of the purine compounds. The purine compounds are useful as cannabinoid receptor ligands, in particular as CB-1 receptor antagonists. As a result, the present invention also relates to the use of the purine compounds in treating diseases, conditions and disorders modulated by cannabinoid receptor ligands including pharmaceutical compositions for such use.

BACKGROUND

Obesity is a major public health concern because of its increasing prevalence and associated health risks. Obesity and overweight are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and estimates the relative risk of disease. BMI is calculated by weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). Overweight is typically defined as a BMI of 25-29.9 kg/m^2, and obesity is typically defined as a BMI of 30 kg/m^2. See, e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

The increase in obesity is of concern because of the excessive health risks associated with obesity, including coronary heart disease, strokes, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, sleep apnea, osteoarthritis, gall bladder disease, depression, and certain forms of cancer (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon). The negative health consequences of obesity make it the second leading cause of preventable death in the United States and impart a significant economic and psychosocial effect on society. See, McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993).

Obesity is now recognized as a chronic disease that requires treatment to reduce its associated health risks. Although weight loss is an important treatment outcome, one of the main goals of obesity management is to improve cardiovascular and metabolic values to reduce obesity-related morbidity and mortality. It has been shown that 5-10% loss of body weight can substantially improve metabolic values, such as blood glucose, blood pressure, and lipid concentrations. Hence, it is believed that a 5-10% intentional reduction in body weight may reduce morbidity and mortality.

Currently available prescription drugs for managing obesity generally reduce weight by inducing satiety or decreasing dietary fat absorption. Satiety is achieved by increasing synaptic levels of norepinephrine, serotonin, or both. For example, stimulation of serotonin receptor subtypes 1B, 1D, and 2C and 1- and 2-adrenergic receptors decreases food intake by regulating satiety. See, Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res., 3(suppl 4), 415s-7s (1995). Adrenergic agents (e.g., diethylpropion, benzphetamine, phendimetrazine, mazindol, and phentermine) act by modulating central norepinephrine and dopamine receptors through the promotion of catecholamine release. Older adrenergic weight-loss drugs (e.g., amphetamine, methamphetamine, and phenmetrazine), which strongly engage in dopamine pathways, are no longer recommended because of the risk of their abuse. Fenfluramine and dexfenfluramine, both serotonergic agents used to regulate appetite, are no longer available for use.

More recently, CB1 cannabinoid receptor antagonists/inverse agonists have been suggested as potential appetite suppressants. See, e.g., Arnone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997); Colombo, G., *et al.*, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci., 63, PL113-PL117 (1998); Simiand, J., *et al.*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake

in Marmose," Behav. Pharmacol., 9, 179-181 (1998); and Chaperon, F., *et al.*, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, 135, 324-332 (1998). For a review of cannabinoid CB1 and CB2 receptor modulators, see Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9(7), 1553-1571 (2000).

Although investigations are on-going, there still exists a need for a more effective and safe therapeutic treatment for reducing or preventing weight-gain.

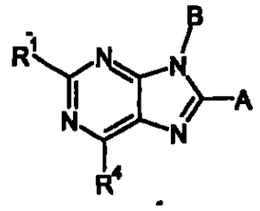
In addition to obesity, there also exists an unmet need for treatment of alcohol abuse. Alcoholism affects approximately 10.9 million men and 4.4 million women in the United States. Approximately 100,000 deaths per year have been attributed to alcohol abuse or dependence. Health risks associated with alcoholism include impaired motor control and decision making, cancer, liver disease, birth defects, heart disease, drug/drug interactions, pancreatitis and interpersonal problems. Studies have suggested that endogenous cannabinoid tone plays a critical role in the control of ethanol intake. The endogenous CB1 receptor antagonist SR-141716A has been shown to block voluntary ethanol intake in rats and mice. See, Arnone, M., *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997). For a review, see Hungund, B.L and B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. 35(2) 126-133, 2000.

Current treatments for alcohol abuse or dependence generally suffer from non-compliance or potential hepatotoxicity; therefore, there is a high unmet need for more effective treatment of alcohol abuse/dependence.

15
15

SUMMARY

The present invention provides compounds of Formula (I) that act as cannabinoid receptor ligands (in particular, CB1 receptor antagonists)



(I)

wherein

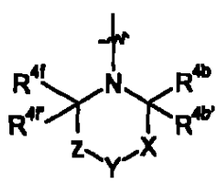
A is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably, A is a substituted phenyl, more preferably a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably, chloro or fluoro), (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl), and cyano, most preferably, A is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, or 2,4-difluorophenyl);

B is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl (preferably, B is a substituted phenyl, more preferably a phenyl substituted with one to three substituents independently selected from the group consisting of halo (preferably, chloro or fluoro), (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl (preferably fluoro-substituted alkyl), and cyano, most preferably, B is 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl);

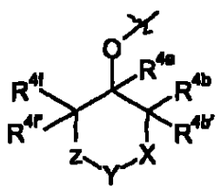
R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy (preferably, R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, halo-substituted methyl or ethyl, or (C_1-C_4)alkoxy; more preferably, R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, fluoro-substituted methyl or ethyl, or (C_1-C_4)alkoxy; most preferably, R^1 is hydrogen, methyl, or fluoro-substituted methyl);

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



(IA)



(IB)

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 8-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 8-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, -C(=N-OH)-, or -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, HO-NH-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is –$NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_8)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted;

Z is a bond, $–CH_2CH_2$-, or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

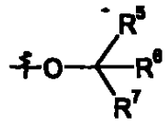
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

provided that when R^4 is a group of Formula (IA), then (a) at least one of R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, $R^{4c'}$, R^{4d}, $R^{4d'}$, R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ is other than hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, or halo-substituted (C_1-C_4)alkyl; and (b) Y is not oxygen, sulfur or -NH-, when X and Z are a bond, $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$, and R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are hydrogen; or

(ii) a group having Formula (IC)



(IC)

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl-, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a 4- to 6-membered partially or fully saturated heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected

from oxygen, sulfur or nitrogen, where the lactone, the lactam and the heterocycle are optionally substituted;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

A preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) where R^4 is a group of Formula (IA). Preferably, R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, and $R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is –N$R^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted;

Z is a bond, –CH_2CH_2-, or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully

saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Preferably, R^{4b} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; $R^{4b'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; R^{4f} is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and $R^{4f'}$ is hydrogen, an optionally substituted (C_1-C_3)alkyl, or taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and even more preferably, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen.

When Y is $-NR^{4d''}$-, then $R^{4d''}$ is preferably a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl,

(C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted (more preferably, $R^{4f'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted (preferably the (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, and (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)- are optionally substituted with 1 to 3 fluorines, and the heteroaryl is optionally substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_3)alkyl, and fluoro-substituted (C_1-C_3)alkyl);

X is -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

Z is -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge.

When Y is -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, then R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 8-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted (preferably, R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_6)cycloalkylamino, acylamino, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, or heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino, more

preferably, R^{4d} is amino, (C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_4)alkylamino, (C_3-C_8)cycloalkylamino), and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted (preferably, $R^{4d'}$ is (C_1-C_6)alkyl, $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, or aryl, more preferably, $R^{4d'}$ is $H_2NC(O)$-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-),

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- to 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

X is a bond or $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen; and Z is a bond or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen.

Another preferred embodiment is a compound where Y is $-C(R^{4d})(R^{4d'})$-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen; R^{4d} is hydrogen, hydroxy, amino, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, and di(C_1-C_4)alkylamino-, where the moiety is optionally substituted (preferably, R^{4d} is hydrogen, hydroxy, amino, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkoxy, acyl, (C_1-C_6)alkylamino-, and di(C_1-C_4)alkylamino-); and $R^{4d'}$ is hydrogen, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, aryl and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted (preferably, $R^{4d'}$ is hydrogen, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl and aryl, where the moiety is optionally substituted). In this embodiment, X is preferably $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each

independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably, R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen or either R^{4c} or R^{4d} taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond); and Z is preferably -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (preferably, R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond).

Yet another preferred embodiment is a compound where Y is $-C(R^{4d})(R^{4d'})$-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen; and R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- to 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring or the lactam ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur (preferably, R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a 5 to 6 membered lactam ring, where the lactam ring is optionally substituted and optionally contains an additional heteroatom selected from nitrogen or oxygen). In this embodiment, X is preferably a bond, $-CH_2CH_2$- or $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e} or $R^{4e'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably, X is a bond or -$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each hydrogen); and Z is preferably a bond, $-CH_2CH_2$- or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen or an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4c} or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge (more preferably, Z is a bond or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each hydrogen).

Another preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) where R^4 is a group of Formula (IB) where where R^{4a} is as

defined above, R^{4b} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

$R^{4b'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge (preferably, X is

a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6)alkyl);

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2amino$-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, and $R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted (preferably, Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted);

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and $R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted, or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge (preferably, Z is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen or (C_1-C_6)alkyl);

R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted; and

$R^{4f'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

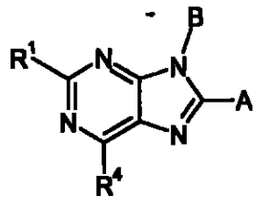
Yet another preferred compound of the present invention is a compound of Formula (I) where R^4 is a group of Formula (IC), where where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl-, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5- to 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where the lactone, the lactam and the heterocycle are optionally substituted; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug. Preferably, R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl.

Preferred compounds of the present invention include: 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-ethylamino-azetidine-3-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide; 1-{1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-phenylpiperidin-4-yl}-ethanone; {3-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}-dimethylamine; 6-(1-benzylpyrrolidin-3-yloxy)-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine; 9-(4-chlorophenyl)-6-(1-cyclohexylazetidin-3-yloxy)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine; 6-tert-butoxy-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine; 9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-isopropoxy-9H-purine; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-

dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-2-methyl-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 4-amino-1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 1-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide; 8-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one; 9-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-methyl-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-one; 8-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-(4-fluorophenyl)-piperidin-4-ol; 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-phenylpiperidin-4-ol; 4-benzyl-1-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidin-4-ol; 4-[9-(4-chloro-phenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-2-carboxylic acid methylamide; 9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-9H-purine; and 9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-9H-purine; a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of the compound or the salt.

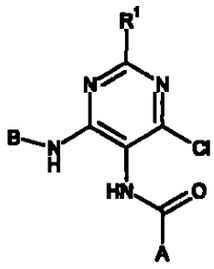
Preferred pharmaceutically acceptable salts include hydrochloride, mesylate and besylate salts. In some instances, the free base is preferred. "Free base" refers to an amino group having a lone pair of electrons.

Another embodiment of the present invention includes intermediates (1c/d) and (1b) which are useful in the synthesis of the compounds of the present invention:



(1c/d)

wherein A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, and cyano; R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy; and R^4 is hydroxy or halo; and



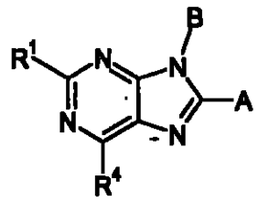
(1b)

wherein A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, and cyano; and R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy.

Preferably, A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 2 substituents independently selected from the group consisting of chloro, fluoro, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, fluoro-substituted (C_1-C_4)alkyl), and cyano. More preferably, A is 2-chlorophenyl, 2-fluorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-fluoro-4-chlorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, or 2,4-difluorophenyl; and B is 4-chlorophenyl or 4-fluorophenyl.

Yet another embodiment of the present invention includes a pharmaceutical composition comprising (1) a compound of the present invention and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. Preferably, the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. The composition may also contain at least one additional pharmaceutical agent (described herein). Preferred agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone and nalmefene), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), attention deficit activity disorder (ADHD) agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and anti-obesity agents (described herein below).

Yet another embodiment of the present invention includes a method for treating a disease, condition or disorder modulated by a cannabinoid receptor (in particular, a CB1 receptor) antagonist in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (II) (or a pharmaceutical composition thereof).



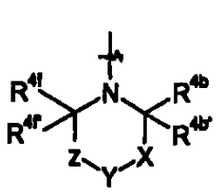
(II)

wherein

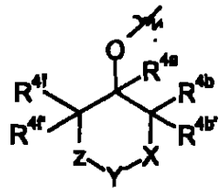
A is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl; B is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl; R^1 is hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl, or $(C_1$-$C_4)$alkoxy;

R^4 is

(i) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



(IA)



(IB)

where R^{4a} is hydrogen or $(C_1\text{-}C_3)$alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$amino-, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2$- or $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl$)_2$N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_6)$alkylamino-, di$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where the heterocyclic ring, the lactone ring and the lactam ring are optionally substituted and the lactone ring and the lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is –$NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where the moiety is optionally substituted;

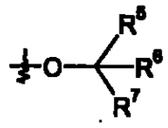
Z is a bond, –CH_2CH_2-, or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where the moiety is optionally substituted,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; or

(ii) a group having Formula (IC)



(IC)

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl-, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 or 2 heteroatoms independently independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 or 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where the lactone, the lactam and the heterocycle are optionally substituted;

(iii) an amino group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, aryl$(C_1-$

C_4)alkyl, a partially or fully saturated (C_3-C_8)cycloalkyl, hydroxy(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, heteroaryl(C_1-C_3)alkyl, and a fully or partially saturated heterocycle; or

(iv) an (C_1-C_8)alkyl group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, (C_1-C_8)alkoxy, amino, (C_1-C_8)alkylamino, di((C_1-C_8)alkyl)amino (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylsulfamyl, di((C_1-C_3)alkyl)sulfamyl, acyloxy, a fully or partially saturated heterocycle, and a fully or partially saturated cycloalkyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of the compound or the salt, or a solvate or hydrate of the compound, the salt or the prodrug.

Diseases, conditions, and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists include eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit activity disorder (ADHD), Parkinson's disease, and type II diabetes. In a preferred embodiment, the

method is used in the treatment of obesity, ADHD, alcoholism, and/or tobacco abuse.

Compounds of the present invention may be administered in combination with other pharmaceutical agents. Preferred pharmaceutical agents include nicotine receptor partial agonists, opioid antagonists (e.g., naltrexone (including naltrexone depot), antabuse, and nalmefene), dopaminergic agents (e.g., apomorphine), ADHD agents (e.g., *methylphenidate hydrochloride* (e.g., Ritalin™ and Concerta™), *atomoxetine* (e.g., Strattera™), and amphetamines (e.g., Adderall™)) and anti-obesity agents, such as apo-B/MTP inhibitors, MCR-4 agonists, CCK-A agonists, monoamine reuptake inhibitors, sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists, melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5-HT2c receptor agonists, melanin concentrating hormone receptor antagonists, leptin, leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin receptor antagonists, lipase inhibitors, bombesin receptor agonists, neuropeptide-Y receptor antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors, human agouti-related protein antagonists, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, and neuromedin U receptor agonists, and the like.

The combination therapy may be administered as (a) a single pharmaceutical composition which comprises a compound of the present invention, at least one additional pharmaceutical agent described herein and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; or (b) two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier, and (ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent described herein and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The

pharmaceutical compositions may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

Yet another aspect of the present invention includes a pharmaceutical kit for use by a consumer to treat diseases, conditions or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal. The kit comprises a) a suitable dosage form comprising a compound of the present invention; and b) instructions describing a method of using the dosage form to treat diseases, conditions or disorders that are modulated by cannabinoid receptor (in particular, the CB1 receptor) antagonists.

Another embodiment includes a pharmaceutical kit comprising: a) a first dosage form comprising (i) a compound of the present invention and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; b) a second dosage form comprising (i) an additional pharmaceutical agent described herein, and (ii) a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent; and c) a container.

Definitions

As used herein, the term "alkyl" refers to a hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1}. The alkane radical may be straight or branched. For example, the term "(C_1-C_6)alkyl" refers to a monovalent, straight, or branched aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion (i.e., alkyl moiety) of an alkoxy, acyl (e.g., alkanoyl), alkylamino, dialkylamino, and alkylthio group have the same definition as above. When indicated as being "optionally substituted", the alkane radical or alkyl moiety may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (generally, one to three substituents except in the case of halogen substituents such as perchloro or perfluoroalkyls) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." "Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., fluoromethyl,

difluoromethyl, trifluoromethyl, perfluoroethyl, and the like). When substituted, the alkane radicals or alkyl moieties are preferably substituted with 1 to 3 fluoro substituents, or 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_8)alkyl amino, di-(C_1-C_4)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_3)alkylamino, or keto (oxy), and more preferably, 1 to 3 fluoro groups, or 1 substituent selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_6)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino.

The terms "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring (preferably, 3- to 6-membered ring). For example, partially or fully saturated carbocyclic rings (or cycloalkyl) include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclpentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like. When designated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted carbocyclic ring also includes groups wherein the carbocyclic ring is fused to a phenyl ring (e.g., indanyl). The carbocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the carbocyclic ring system. When substituted, the carbocyclic group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, (C_1-C_6)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_8)alkyl amino, di-(C_1-

C_4)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_3)alkylamino, or keto (oxy), and more preferably 1 or 2 from substituents independently selected from (C_1-C_2)alkyl, 3- to 6-membered heterocycle, fluoro, (C_1-C_3)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino. Similarly, any cycloalkyl portion of a group (e.g., cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, etc.) has the same definition as above.

The term "partially saturated or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially saturated or fully saturated heterocycle") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 3- to 6-membered ring containing 1 to 3 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) independently independently selected from sulfur, oxygen or nitrogen. Partially saturated or fully saturated heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxazinyl, morpholino, thiomorpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide, and the like. When indicated as being "optionally substituted", the partially saturated or fully saturated heterocycle group may be unsubstiuted or substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." A substituted heterocyclic ring includes groups wherein the heterocyclic ring is fused to an aryl or heteroaryl ring (e.g., 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-dihydrobenzothiophenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, etc.). When substituted, the heterocycle group is preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_2-C_4)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_3)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), or keto (oxy), and more preferably with 1 or 2

substituents independently selected from (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_6)aryl, 6-membered-heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, or fluoro. The heterocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the ring atoms within the heterocyclic ring system. Similarly, any heterocycle portion of a group (e.g., heterocycle-substituted alkyl, heterocycle carbonyl, etc.) has the same definition as above.

The term "aryl" or "aromatic carbocyclic ring" refers to aromatic moieties having a single (e.g., phenyl) or a fused ring system (e.g., naphthalene, anthracene, phenanthrene, etc.). A typical aryl group is a 6- to 10-membered aromatic carbocyclic ring(s). When indicated as being "optionally substituted", the aryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." Substituted aryl groups include a chain of aromatic moieties (e.g., biphenyl, terphenyl, phenylnaphthalyl, etc.). When substituted, the aromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_6)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, or (C_1-C_4)alkoxy. The aryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the aromatic ring system. Similarly, the aryl portion (i.e., aromatic moiety) of an aroyl or aroyloxy (i.e., (aryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "heteroaryl" or "heteroaromatic ring" refers to aromatic moieties containing at least one heteratom (e.g., oxygen, sulfur, nitrogen or combinations thereof) within a 5- to 10-membered aromatic ring system (e.g., pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl,

thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, etc.). The heteroaromatic moiety may consist of a single or fused ring system. A typical single heteroaryl ring is a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen and a typical fused heteroaryl ring system is a 9- to 10-membered ring system containing one to four heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen. When indicated as being "optionally substituted", the heteroaryl groups may be unsubstituted or substituted with one or more substituents (preferably no more than three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted." When substituted, the heteroaromatic moieties are preferably substituted with 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, (C_2-C_3)alkenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, bromo, chloro, fluoro, iodo, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, aryloxy, amino, (C_1-C_8)alkyl amino, di-(C_1-C_3)alkyl amino, or aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-NH-), and more preferably, 1 or 2 substituents independently selected from (C_1-C_4)alkyl, chloro, fluoro, cyano, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl amino or di-(C_1-C_2)alkyl amino. The heteroaryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the atoms within the aromatic ring system (e.g., imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl, or pyrid-6-yl). Similarly, the heteroaryl portion (i.e., heteroaromatic moiety) of a heteroaroyl (i.e., (heteroaryl)-C(O)-O-) has the same definition as above.

The term "acyl" refers to alkyl, partially saturated or fully saturated cycloalkyl, partially saturated or fully saturated heterocycle, aryl, and heteroaryl substituted carbonyl groups. For example, acyl includes groups such as (C_1-C_8)alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl, etc.), (C_3-C_8)cycloalkylcarbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, etc.), heterocyclic carbonyl (e.g., pyrrolidinylcarbonyl,

pyrrolid-2-one-5-carbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, tetrahydrofuranylcarbonyl, etc.), aroyl (e.g., benzoyl) and heteroaroyl (e.g., thiophenyl-2-carbonyl, thiophenyl-3-carbonyl, furanyl-2-carbonyl, furanyl-3-carbonyl, 1H-pyrroyl-2-carbonyl, 1H-pyrroyl-3-carbonyl, benzo[b]thiophenyl-2-carbonyl, etc.). In addition, the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be any one of the groups described in the respective definitions above. When indicated as being "optionally substituted", the acyl group may be unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents) independently selected from the group of substituents listed below in the definition for "substituted" or the alkyl, cycloalkyl, heterocycle, aryl and heteroaryl portion of the acyl group may be substituted as described above in the preferred and more preferred list of substituents, respectively.

The term "substituted" specifically envisions and allows for one or more substitutions that are common in the art. However, it is generally understood by those skilled in the art that the substituents should be selected so as to not adversely affect the pharmacological characteristics of the compound or adversely interfere with the use of the medicament. Suitable substituents for any of the groups defined above include (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, (C_2-C_6)alkenyl, (C_1-C_6)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- to 6-membered heterocycle, halo (e.g., chloro, bromo, iodo and fluoro), cyano, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C_1-C_6)alkylthio, arylthio, amino, mono- or di-(C_1-C_6)alkyl amino, quaternary ammonium salts, amino(C_1-C_6)alkoxy, aminocarboxylate (i.e., (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C_2-C_6)alkylamino, amino(C_1-C_6)alkylthio, cyanoamino, nitro, (C_1-C_6)carbamyl, keto (oxy), acyl, (C_1-C_6)alkyl-CO_2-, glycolyl, glycyl, hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C_1-C_6)alkyl-C(O)-, thio(C_1-C_6)alkyl-CO_2-, and combinations thereof. In the case of substituted combinations, such as "substituted aryl(C_1-C_6)alkyl", either the aryl or the alkyl group may be substituted, or both the aryl and the alkyl groups may be substituted with one or more substituents (typically, one to three substituents

except in the case of perhalo substitutions). An aryl or heteroaryl substituted carbocyclic or heterocyclic group may be a fused ring (e.g., indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydroindolyl, etc.).

The term "halo" refers to a chloro, bromo, fluoro or iodo group.

The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) or (II) (including prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent of the carboxy group that blocks or protects the carboxy functionality. Common carboxy-protecting groups include $-CH_2CH_2SO_2Ph$, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(*p*-nitrophenylsulfenyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)-ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups

and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term "animal" refers to humans (male or female), companion animals (e.g., dogs, cats and horses), food-source animals, zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species. "Edible animals" refers to food-source animals such as cows, pigs, sheep and poultry.

The terms "treating", "treat", or "treatment" embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

The terms "modulated by a cannabinoid receptor" or "modulation of a cannabinoid receptor" refers to the activation or deactivation of a cannabinoid receptor. For example, a ligand may act as an agonist, partial agonist, inverse agonist, antagonist, or partial antagonist.

The term "antagonist" includes both full antagonists and partial antagonists, as well as inverse agonists.

The term "CB-1 receptor" refers to the G-protein coupled type 1 cannabinoid receptor.

The term "compounds of the present invention" (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formula (I) and Formula (II), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers, and isotopically labeled compounds. Unless specified otherwise, the term "compounds of the present invention" does not include intermediates (1c/d) or (1b).

DETAILED DESCRIPTION

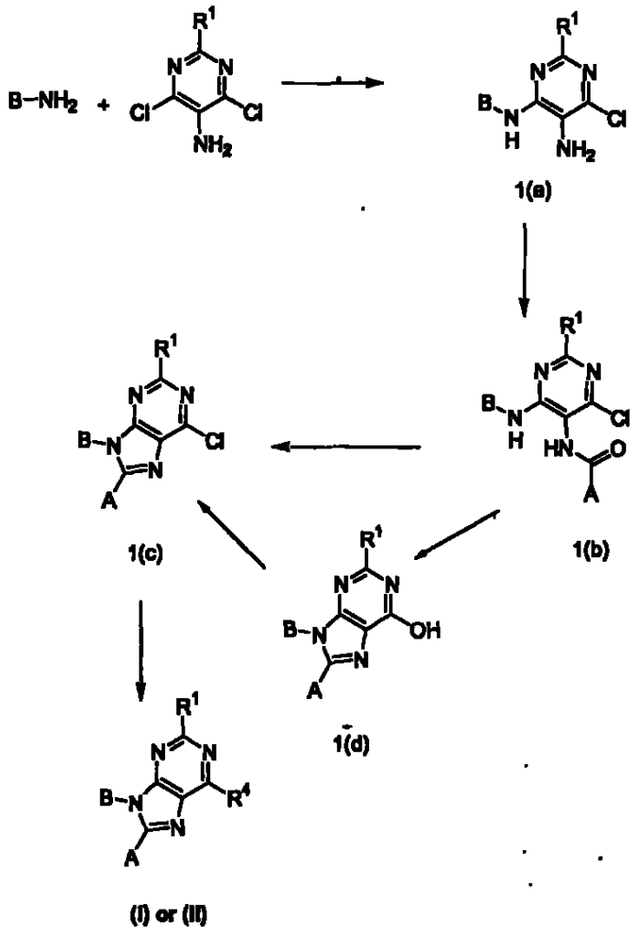
Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available *via* the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below demonstrate potential routes for synthesizing the compounds of the present invention including key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the compounds of the present invention (including the inventive intermediates). Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

In the preparation of compounds of the present invention, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyleneoxycarbonyl (Fmoc). The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of

protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Compounds of Formula (I) and (II) can be prepared using the general procedures described by R.J. Chorvat, et al. in J. Med. Chem, 42, 833-848 (1999) and depicted in Scheme I below.



Scheme I

Intermediate 1(a) may be prepared by reacting the desired amino compound (B-NH_2, where B is as defined above) with 4,6-dichloro-5-aminopyrimidine (available from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) in refluxing aqueous hydrochloric acid (A. Miyashita et al. in Chem. Pharm. Bull., 46,

390-399 (1998)) or ethoxyethanol at elevated temperatures. Suitable amino compounds (B-NH_2) include those compounds where B is aryl (e.g., aniline) or substituted aryl (e.g., 2-chloroaniline, 2-fluoroaniline, 2,4-dichloroaniline, 2-fluoro-4-chloroaniline, 2-chloro-4-flurooaniline, 2,4-difluoroaniline, and other substituted arylamines). Other commercially available derivatives of 4,6-dichloro-5-aminopyrimidine may be used as a starting material for those compounds of Formula (I) or (II) where R^1 is other than hydrogen (e.g., 2-methyl-4,6-dichloro-5-aminopyrimidine and 2-ethyl-4,6-dichloro-5-aminopyrimidine). For representative literature syntheses of 4,6-dichloro-5-aminopyrimidine derivatives see: A. Albert et al. in J. Chem. Soc., 3832 (1954) and W.E. Hymans in J. Heterocycl. Chem., 13, 1141 (1976).

Intermediate 1(a) can then be acylated using conventional chemistry well-known to those skilled in the art. For example, intermediate 1(a) may be reacted with the desired aroyl or heteroaroyl chloride in a basic solvent (e.g., pyridine) to produce intermediate 1(b). Alternatively, intermediate 1(a) may be reacted with the desired aroyl or heteroaroyl chloride in a reaction inert solvent (e.g., tetrahydrofuran, methylene chloride, *N,N*-dimethylacetamide). The addition of a suitable base (e.g., triethylamine, diisopropylethylamine) may help facilitate the reaction. Suitable aroyl chlorides include benzoyl chloride, o-chlorobenzoyl chlorides, o-fluorobenzoyl chloride, p-chlorobenzoyl chloride, p-fluorobenzoyl chloride, 2,4-dichlorobenzoyl chloride, 2,4-difluorobenzoyl chloride, and the like.

Intermediate 1(b) may then be cyclized to the 6-chloro-purine intermediate 1(c) by treatment with a condensation agent using analogous procedures and conditions described in U.S. Patent No. 4,728,644, *incorporated herein by reference. In a preferred method,* intermediate 1(b) can be refluxed in a weak acid (e.g., acetic acid) or sulfuric acid in an appropriate solvent (e.g., isopropyl alcohol, toluene) to provide the hydroxy purine intermediate 1(d) followed by refluxing in phosphorous oxychloride, toluene in the presence of phosphorous oxychloride and triethylamine, or 2,6-lutidine in phosphorous oxychloride to give intermediate 1(c). In another

preferred method, 1(b) may be directly converted to 1(c) by refluxing in phosphorous oxychloride; an appropriate co-solvent (e.g., toluene) and/or base (e.g., pyridine, triethylamine) may be added to aid in the condensation.

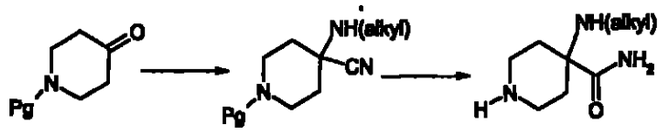
Finally, the R^4 group can be introduced by displacing the chloride on the purine ring at the 6 position.

For compounds of Formula (I) and (II) where R^4 is an amino group, intermediate 1(c) is generally stirred with the desired amine (e.g., substituted or unsubstituted aryl(C_1-C_4)alkylamine, substituted or unsubstituted 2-indanylamine, substituted or unsubstituted cyclohexylamine, substituted or unsubstituted cyclopentylamine, substituted or unsubstituted norboranylamine, hydroxy(C_1-C_8)alkylamine, substituted or unsubstituted heteroarylamine, heteroaryl(C_1-C_3)alkylamine, and substituted or unsubstituted 5- to 6-membered heterocyclic amine (i.e., an amine of Formula (Ia) defined above)). The amine may act as the solvent or a solvent (e.g., ethanol, methylene chloride, etc.) may be added to assist in solubilization of the reactants and/or provide a media having the appropriate refluxing temperature to complete the substitution. The reaction may be heated to accelerate the process. In addition, a suitable base such as triethyl amine may be employed to quench the acid produced in the process. Suitable amino compounds can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Compounds of Formula (I) above where R^4 is a primary or secondary amine can be alkylated, sulfonated and/or acylated to provide additional derivatives (e.g., alkylamines, dialkylamines, sulfonamides, amides, carbamates, ureas, etc.) using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Compounds of Formula (I) above where R^4 is an amino acid may be prepared as described by A.M. Shalaby et al. in J. Chem. Res., 134-135 (1998). These materials may be further elaborated to amides and esters using standard procedures well-known to those skilled in the art.

Numerous amine compounds of Formula (IA) are available from commercial sources or prepared by known methods readily available to those skilled in the art. Representative preparations of amine compounds of Formula (IA) are illustrated in the Examples below. The preparation of 4-aminopiperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) and 4-amino-4-cyano piperidine groups of Formula (IA) and their benzyl protected precursors are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,161,644, C. van de Westeringh et al. in J. Med. Chem., 7, 619-623 (1964), and K.A. Metwally et al. in J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998) where the above 4-amino groups are unsubstituted, monosubstituted, disubstituted, or part of a heterocyclic ring. Related bicyclic derivatives are described by K. Frohlich et al. in Tetrahedron, 54, 13115-13128 (1998) and references contained therein. Spiro-substituted piperidines of formula (IA) are described by P.A.J. Janssen in US Patent No. 3,155,670, K. A. Metwally et al. in J. Med Chem., 41, 5084-5093 (1998), T. Toda et al. in Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 3445-3450 (1971), and W. Brandau and S. Sammick in WO 9522544. The preparation of 3-aminoazetidine-3-carboxamide is described by A.P. Kozikowski and A.H. Fauq in Synlett, 783-784 (1991). The preparation of preferred 4-alkylaminopiperidine-4-carboxamide groups of Formula (IA) are depicted in Scheme II below.



2(a) 2(b) 2(c)

Scheme II

The amino group of 4-piperidinone is first protected to provide intermediate 2(a). A useful protection group is benzyl. 4-piperidinone and derivatives thereof may be purchased commercially from a variety of sources (e.g., Interchem Corporation, Paramus, NJ and Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Piperidinone 2(a) is then reacted with the desired alkylamine and potassium cyanide in an aqueous HCl/ethanol solvent mixture at about 0-30

°C. The cyano group is converted to the corresponding amide with acid and water. The protecting group is then removed using conventional methods for the particular protecting group employed. For example, a benzyl protecting group may be removed by hydrogenation in the presence of Pd/C.

For compounds of Formula (I) and (II) where R^4 is an aminoalkyl, alkylaminoalkyl, or dialkylaminoalkyl group, the chlorine in intermediate 1(c) may first be displaced with a cyano group (e.g., treating with tetrabutylammonium cyanide in the presence of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) in an aprotic solvent (e.g., acetonitrile) at room temperature). See, e.g., Hocek, et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 60,1386 (1995). The cyano can then reduced to the alkyl amine using standard reduction methods well-known to those skilled in the art (e.g., treating with DIBAL or hydrogen in the presence of Pd/C). The amino group can then be alkylated using standard reductive alkylation procedures. Generally, a Schiff base is formed by reacting the amine with the desired ketone or aldehyde in a polar solvent at a temperature from about 10 °C to about 140 °C for about 2 to about 24 hours in the presence of 3 Å molecular sieves. Typically, an equivalent or a slight excess of the amino compound is added to the ketone or aldehyde. Suitable polar solvents include methylene chloride, 1,2-dichloroethane, dimethylsulfoxide, dimethylformamide, alcohols (e.g., methanol or ethanol), or mixtures thereof. A preferred solvent is methanol. In the same reaction vessel, the imine may then be reduced to the secondary amine in the presence of a reducing agent at a temperature from about 0 °C to about 10 °C and then warmed to a temperature from about 20 °C to about 40 °C for about 30 minutes to about 2 hours. Suitable reducing agents include pyridine-borane complex and metal borohydrides, such as sodium borohydride, sodium triacetoxy borohydride and sodium cyanoborohydride. Suitable aldehydes or ketones include paraformaldehyde, acetaldehyde, acetone, benzaldehyde, and the like.

Alternatively, the amino alkyl group may be introduced using the methods described by Hocek, et al. in Tetrahedron, 53(6), 2291-2302

(1997). The 6-chloropurine intermediate 1(c) is converted to the 6-acetylpurine compound by reacting intermediate 1(c) with 1-ethoxyvinyl)tri-*n*-butyltin under $Pd(PPh_3)_4$ catalysis followed by hydrolysis using a mixture of acetone and aqueous HCl (or DMF/aq. HCl mixture) at reflux temperatures to give the acetylated purine. The acetyl group is then easily converted to an amine or substituted amine by reductive amination, a process well-known to those skilled in the art. An exemplary procedure employs the desired amine salt (e.g., ammonium chloride, methylammonium chloride, allylammonium chloride, cyclopropylammonium chloride, cyclohexylammonium chloride, dimethylammonium chloride, benzylammonium chloride, etc.) and a reducing agent (e.g., $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, or triacetoxyborohydride) in polar solvent at room temperature. See Abdel-Magid, et al., J. Org. Chem., 61, 3849-3862 (1996) for a wide variety of aldehydes, ketones and amines that may be used in either the reductive alkylation of the 6-aminopurine or the reductive amination of the 6-acetylpurine.

For those compounds of Formula (I) and (II) where R^4 is an unsubstituted or substituted alkoxy group, intermediate I(c) may be treated with the desired alcohol in the presence of a base (e.g., potassium t-butoxide) and an aprotic solvent (e.g., THF). Suitable alcohols can be either purchased commercially or easily prepared using standard procedures well-known to those skilled in the art.

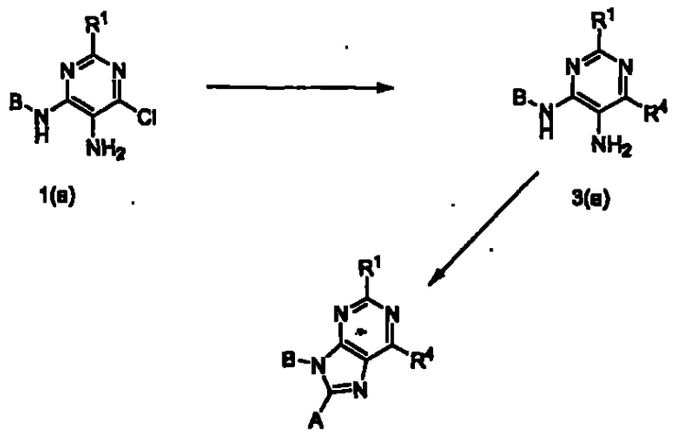
Alternatively, compounds of Formula (I) or (II) where R^4 is a hydroxy or alkoxy substituted alkyl group may be produced by replacing the chlorine group of intermediate 1(c) with the desired electrophile using procedures described by Sugimoto, et al., in Tetrahedron Letters, 40, 2139-2140 (1999). The 6-chloropurine intermediate 1(c) is reacted with lithium *n*-butane-tellurolate (tellurium reacted with n-butyllithium) in an aprotic solvent (e.g., THF) at -78°C followed by the addition of the desired electrophile (e.g., acetaldehyde, benzaldehyde, acetone, methylethyl ketone, etc.) and then warmed to room temperature to form the desired hydroxyalkyl derivative. Alternately, the hydroxy derivative may be formed using the procedures

described by Leonard, et al, in J. Org. Chem., 44(25), 4612-4616 (1979). The 6-chloropurine intermediate 1(c) is treated with n-butyl lithium to form the carbanion at -78°C followed by reaction with the desired electrophile (e.g., ketone or aldehyde) to form the hydroxyalkyl derivative.

In yet another approach, a 6-aroylpurine compound can be prepared by the procedures described by Miyashita, et al, in Chem. Pharm. Bull, 46(30), 390-399 (1998). The aroyl group can then be reduced to the corresponding secondary alcohol by treating with a reducing agent such as lithium alumunium hydride. The tertiary alcohol can be obtained upon treatment with an alky metal reagent, such as an alkyl Grignard reagent, in a suitable solvent (e.g., tetrahydrofuran, diethyl ether). Finally, an amine could be introduced by reductive amination (see above).

In the above examples, the resultant hydroxyalkyl group can then be alkylated or acylated to form the desired alkoxy or acylate (e.g., (alkyl)-C(O)-O-, (aryl)-C(O)-O-, (heteroaryl)-C(O)-O-, etc.) using standard procedures well-known to those skilled in the art. Alternatively, the hydroxy group may be condensed with other moieties to provide a variety of substituents (e.g., sulfamyl, sulfonyl, etc.). The aminoalkyl group could be modified in a similar fashion to give amides, sulfonamides, etc.

The R^4 group may be attached to the pyrimidine moiety either after (as described above) or prior to cyclization to the purine. Scheme III below illustrates the introduction of the R^4 group prior to cyclization to the purine.



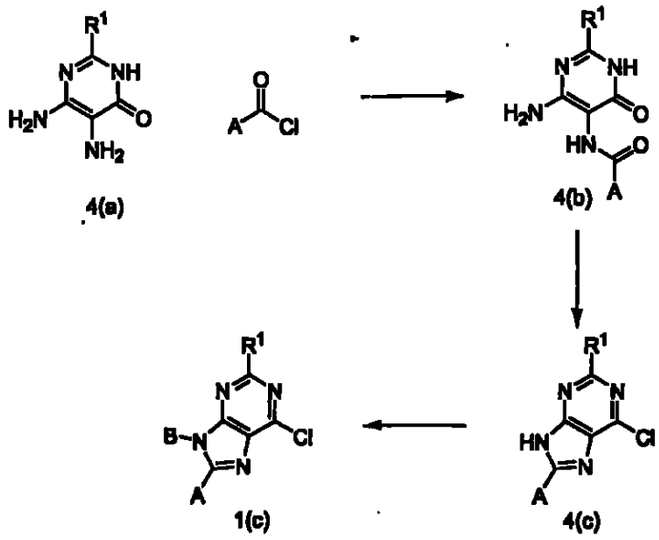
1(a) 3(a)

(I) or (II)

Scheme III

The chlorine group of the pyrimidine intermediate 1(a) may be displaced with the desired nucleophile (e.g., amino compound, alcohol, etc.) to form intermediate 3(a). Intermediate 3(a) can then be condensed with an aryl or heteroaryl carboxylic acid or derivative (eg., acid chloride, ester, etc.) to give purine compound (I). The cyclization may be accomplished using the procedures described by Young, et al, in J. Med. Chem, 33, 2073-2080 (1990). For example, intermediate 3(a) is heated with benzoic acid in the presence of polyphosphoric acid (PPA) to a temperature of about 150 °C to about 170 °C for about 1 hour. Alternatively, the desired purine (I) may obtained after the diamine and aryl carboxylic acid are heated to a temperature of about 100 °C in the presence of a dehydrating agent (e.g., propane phosphonic acid cyclic anhydride) in an appropriate solvent (e.g., dioxane).

The B group may be attached directly to the purine moiety as illustrated in Scheme IV below.



Scheme IV

Intermediate 4(a) can be first acylated with an acid chloride. Suitable acid chlorides (A-COCl) include those compounds where A is aryl (e.g., benzoyl chloride), substituted aryl (e.g., 2-chlorobenzoyl chloride, 4-chlorobenzoyl chloride, and other substituted aryl acid chlorides), heteroaryl, or substituted heteroaryl. Compound 4(b) may be converted to intermediate 4(c) using with dehydrating agents like $POCl_3$ using procedures described by H.C. Koppel in J. Org. Chem., 23, 1457 (1958) and in J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 879 (1984). The B group, where B is aryl, substituted aryl, heteroaryl or substituted heteroaryl, may then be introduced using reagents like R^1-$B(OH)_2$, R^1-Br or R^1-I and Pd catalysts (see Y. Wan et al. in Synthesis, 1597-1600 (2002) , and references contained therein) or copper(II) catalysts such as cupric acetate or cupric bromide (see S. Ding et al. in Tetrahedron Lett., 42, 8751-8755 (2001), A. Klapars et al. J. Am. Chem. Soc. 123, 7727-7729 (2001), and references contained therein). The SNAr reaction may also be useful for introducing electron deficient heterocycles (see M. Medebielle in New. J. Chem., 19, 349 (1995)).

Conventional methods and/or techniques of separation and purification known to one of ordinary skill in the art can be used to isolate the

compounds of the present invention, as well as the various intermediates related thereto. Such techniques will be well-known to one of ordinary skill in the art and may include, for example, all types of chromatography (high pressure liquid chromatography (HPLC), column chromatography using common adsorbents such as silica gel, and thin-layer chromatography), recrystallization, and differential (i.e., liquid-liquid) extraction techniques.

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a compound of the present invention which may be incorporated into the molecule *via* an ionic bond or as a complex. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound or prodrug with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulfonate salts, and the like. Preferred salts of the compounds of the present invention are the mesylate, besylate and hydrochloride salt. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of

the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C_1-C_8)alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di(C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C_1-C_2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C_1-C_8)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_8)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_8)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_8)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_8)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_8)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)$_2$, P(O)(O(C_1-C_8)alkyl)$_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen

atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl, -$C(OY_0)Y_1$ wherein Y_0 is (C_1-C_4) alkyl and Y_1 is (C_1-C_6)alkyl, carboxy(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, -$C(Y_2)Y_3$ wherein Y_2 is H or methyl and Y_3 is mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

The compounds of the present invention (including the inventive intermediates) may contain asymmetric or chiral centers; therefore, the compounds and intermediates may exist in different stereoisomeric forms (e.g., enantiomers and diastereoisomers). It is intended that all stereoisomeric forms of the intermediates and compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form a part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if an intermediate or compound of the present invention incorporates a double bond or a fused ring, both the *cis*- and *trans*- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereoisomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereoisomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereoisomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of the present invention may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of a chiral HPLC column.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms.

It is also possible that the intermediates and compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible *via* a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions *via* migration of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is an imidazole moiety where the hydrogen may migrate between the ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons.

The present invention also embraces isotopically-labeled compounds of the present invention (including intermediates) which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I and ^{36}Cl, respectively.

Certain isotopically-labeled compounds of the present invention (e.g., those labeled with ^{3}H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^{3}H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron

emitting isotopes such as ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, and ^{18}F are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor occupancy. Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein below, by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and disorders modulated by cannabinoid receptor ligands (e.g., CB-1 receptor antagonists); therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the compound of the present invention is being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a

compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical product (i.e., medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients described above. The compound of the present invention is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also include appropriate warnings.

The present invention further provides a method of treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor antagonists in an animal that includes administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The method is particularly useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by cannabinoid receptor (in particular, CB1 receptor) antagonists.

Preliminary investigations have indicated that the following diseases, conditions, and/or disorders are modulated by cannabinoid receptor antagonists: eating disorders (e.g., binge eating disorder, anorexia, and bulimia), weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression), obesity, depression, atypical depression, bipolar disorders, psychoses, schizophrenia, behavioral addictions, suppression of reward-related behaviors (e.g., conditioned place avoidance, such as suppression of cocaine- and morphine-induced conditioned place preference), substance abuse, addictive disorders, impulsivity, alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake), tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking), dementia (including memory loss, Alzheimer's disease, dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder), sexual dysfunction in males (e.g., erectile difficulty), seizure disorders, epilepsy, gastrointestinal disorders (e.g., dysfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion), attention deficit activity disorder (ADHD), Parkinson's disease, and type II diabetes.

Accordingly, the compounds of the present invention described herein are useful in treating diseases, conditions, or disorders that are modulated by cannabinoid receptor antagonists. Consequently, the compounds of the present invention (including the compositions and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

Other diseases, conditions and/or disorders for which cannabinoid receptor antagonists may be effective include: premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, migraines, panic disorder, anxiety, post-traumatic syndrome, social phobia, cognitive impairment in non-demented individuals, non-amnestic mild cognitive impairment, post operative cognitive

decline, disorders associated with impulsive behaviours (such as, disruptive behaviour disorders (e.g., anxiety/depression, executive function improvement, tic disorders, conduct disorder and/or oppositional defiant disorder), adult personality disorders (e.g., borderline personality disorder and antisocial personality disorder), diseases associated with impulsive behaviours (e.g., substance abuse, paraphilias and self-mutilation), and impulse control disorders (e.g., intermittene explosive disorder, kleptomania, pyromania, pathological gambling, and trichotillomania)), obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, sexual dysfunction in males (e.g., premature ejaculation), sexual dysfunction in females, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), autism, mutism, neurodengenerative movement disorders, spinal cord injury, damage of the central nervous system (e.g., trauma), stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis), cardiovascular disorders (e.g., thrombosis), and diabetes.

The compounds of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of from about 0.7 mg to about 7,000 mg per day. For an adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. However, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular compound being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure. It is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations, which forms are also well known to one of ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases, conditions and/or disorders described herein. Therefore, methods of treatment that

include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided. Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include anti-obesity agents such as apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, 5HT2c receptor agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y receptor antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related protein (AGRP) inhibitors, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists and the like. Other anti-obesity agents, including the preferred agents set forth hereinbelow, are well known, or will be readily apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Especially preferred are anti-obesity agents selected from the group consisting of orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, and pseudoephedrine. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

Representative anti-obesity agents for use in the combinations, pharmaceutical compositions, and methods of the invention can be prepared using methods known to one of ordinary skill in the art, for example,

sibutramine can be prepared as described in U.S. Pat. No. 4,929,629; bromocriptine can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 3,752,814 and 3,752,888; and orlistat can be prepared as described in U.S. Pat. Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874. All of the above recited U.S. patents are incorporated herein by reference.

Other suitable pharmaceutical agents that may be administered in combination with the compounds of the present invention include agents designed to treat tobacco abuse (e.g., nicotine receptor partial agonists, bupropion hypochloride (also known under the tradename Zyban™) and nicotine replacement therapies), agents to treat erectile dysfunction (e.g., dopaminergic agents, such as apomorphine), ADHD agents (e.g., Ritalin™, Strattera™, Concerta™ and Adderall™), and agents to treat alcoholism, such as opioid antagonists (e.g., naltrexone (also known under the tradename ReVia™) and nalmefene), disulfiram (also known under the tradename Antabuse™), and acamprosate (also known under the tradename Campral™)). In addition, agents for reducing alcohol withdrawal symptoms may also be co-administered, such as benzodiazepines, beta-blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (Neurontin™). Treatment for alcoholism is preferably administered in combination with behavioral therapy including such components as motivational enhancement therapy, cognitive behavioral therapy, and referral to self-help groups, including Alcohol Anonymous (AA).

Other pharmaceutical agents that may be useful include antihypertensive agents; antidepressants (e.g., fluoxetine hydrochloride (Prozac™)); cognitive improvement agents (e.g., donepezil hydrochloride (Aricept™) and other acetylcholinesterase inhibitors); neuroprotective agents (e.g., memantine); antipsychotic medications (e.g., ziprasidone (Geodon™), risperidone (Risperdal™), and olanzapine (Zyprexa™)); insulin and insulin analogs (e.g., LysPro Insulin); GLP-1 (7-37) (insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonylureas and analogs thereof: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glyptzide®, glimepiride,

repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; α2-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linogliride, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos® (pioglitazone), englitazone, troglitazone, dargitazone, Avandia® (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; α-glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945; β-agonists: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; phosphodiesterase inhibitors: L-386,398; lipid-lowering agents: benfluorex: fenfluramine; vanadate and vanadium complexes (e.g., Naglivan®) and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994, pramlintide (Symlin™), AC 2993, nateglinide, aldose reductase inhibitors (e.g., zopolrestat), glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitors and/or cholesterol biosynthesis inhibitors or cholesterol absorption inhibitors, especially a HMG-CoA reductase inhibitor, or a HMG-CoA synthase inhibitor, or a HMG-CoA reductase or synthase gene expression inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid sequesterant, a fibrate, an ACAT inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, an anti-oxidant or niacin. The compounds of the present invention may also be administered in combination with a naturally occurring compound that acts to lower plasma cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly called nutraceuticals and include, for example, garlic extract, *Hoodia* plant extracts, and niacin.

The dosage of the additional pharmaceutical agent is generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of the additional pharmaceutical agent is in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kilogram

body weight of the individual per day, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent (e.g., anti-obesity agent, nicotine receptor partial agonist, ADHD agent, dopaminergic agent, or opioid antagonist) may be administered either separately or in the pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral administration is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal administration may be appropriate.

According to the methods of the invention, when a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous. When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same or by different methods.

According to the methods of the invention, a compound of the present invention or a combination of a compound of the present invention and at least one additional pharmaceutical agent (referred to herein as a "combination") is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral, (for example, intravenous, intramuscular, or subcutaneous) intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (for example, powder, ointment or drop), or buccal, or nasal, dosage form.

Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers or diluents (including solvents and vehicles) include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

These compositions may also contain excipients such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of microorganism contamination of the compositions can be accomplished with various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents capable of delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert customary pharmaceutical excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders (e.g., starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid and the like); (b) binders (e.g., carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) humectants (e.g., glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft or hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the compound of the present invention and/or the additional pharmaceutical agent in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The drug can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In

addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert diluents, the composition can also include excipients, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the compound of the present invention or the combination, may further comprise suspending agents, e.g., ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

Compositions for rectal or vaginal administration preferably comprise suppositories, which can be prepared by mixing a compound of the present invention or a combination with suitable non-irritating excipients or carriers, such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax which are solid at ordinary room temperature but liquid at body temperature and therefore melt in the rectum or vaginal cavity thereby releasing the active component(s).

Dosage forms for topical administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents may comprise ointments, powders, sprays and inhalants. The drugs are admixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments,

powders, and solutions are also intended to be included within the scope of the present invention.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages, etc. useful for non-human animals. The administration of the compounds of the present invention and combinations of the compounds of the present invention with anti-obesity agents can be effected orally or non-orally (e.g., by injection).

An amount of a compound of the present invention or combination of a compound of the present invention with an anti-obesity agent is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, preferably between about 0.01 and about 300 mg/kg of body weight.

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the compound is ingested with the daily water supply. The compound can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water-soluble salt).

Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be

dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of compound in the concentrate are capable of wide variation since the amount of the compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements, which are suitable for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound of the present invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity.

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the compound across the top of the dressed feed.

Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a compound of the present invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about 10^{-3} to about 500 ppm of the compound in the feed or water.

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally contain from about 1 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed.

The preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of a compound of the present invention (or combination) per ton of feed.

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention (or combination) may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio is sought.

In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention (or combination) to provide the animal with about 0.01 to about 20 mg/kg/day of body weight of the drug. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic pets is in the range of from about 0.05 to about 10 mg/kg/day of body weight of drug.

Paste formulations can be prepared by dispersing the drug in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention, pharmaceutical composition, or combination can be prepared by admixing a compound of the present invention or combination with a diluent such as carbowax, carnuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting process.

It is, of course, recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired. Moreover, implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body.

The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals, the instant invention provides the means by which this may be accomplished. For poultry, beef and swine breeders,

utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

Embodiments of the present invention are illustrated by the following Examples. It is to be understood, however, that the embodiments of the invention are not limited to the specific details of these Examples, as other variations thereof will be known, or apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art.

EXAMPLES

Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England).

General Experimental Procedures

NMR spectra were recorded on a Varian Unity™ 400 or 500 (available from Varian Inc., Palo Alto, CA) at room temperature at 400 and 500 MHz ^{1}H, respectively. Chemical shifts are expressed in parts per million (δ) relative to residual solvent as an internal reference. The peak shapes are denoted as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlet; v br s, very broad singlet; br m, broad multiplet; 2s, two singlets. In some cases only representative ^{1}H NMR peaks are given.

Mass spectra were recorded by direct flow analysis using positive and negative atmospheric pressure chemical ionization (APcI) scan modes. A Waters APcI/MS model ZMD mass spectrometer equipped with Gilson 215 liquid handling system was used to carry out the experiments

Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer equipped

with Gilson 215 liquid handling system and HP 1100 DAD was used to carry out the experiments.

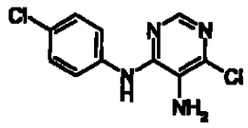
Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for $^{35}Cl/^{37}Cl$-containing ions and 1:1 for $^{79}Br/^{81}Br$-containing ions) and only the lower mass ion is given. MS peaks are reported for all examples.

Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows $[\alpha]_D^{temp}$, concentration (c = g/100 ml), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns or in Biotage™ columns (ISC, Inc., Shelton, CT) under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research).

Preparation of Key Intermediates

Preparation of Intermediate 6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine (I-(1A-1)a):

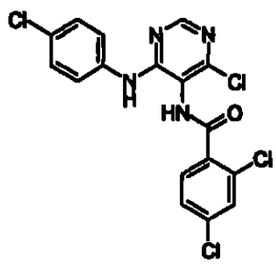


I-(1A-1)a

5-amino-4,6-dichloropyrimidine (5.00 g, 29 mmol) and 4-chloroaniline (4.71 g, 36 mmol) were suspended in 80 ml H_2O and 12 ml ethanol. Concentrated HCl (1.2 ml, 14.5 mmol) was added at room temperature followed by warming reaction to 82 °C. After stirring for 19 hours the reaction was cooled to room temperature and stirred for 60 hours. The precipitate was collected on a sintered glass funnel and rinsed with water followed by hexanes. After drying under vacuum, I-(1A-1)a was obtained as

an off-white solid (7.38 g, 98%): +ESI MS (M+1) 255.3; ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H).

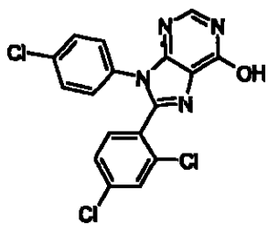
Preparation of Intermediate 2,4-Dichloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenyl-amino)-pyrimidin-5-yl]-benzamide (I-(1A-1)b):



I-(1A-1)b

6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine I-(1A-1)a (34 g, 134 mmol) in pyridine (150 ml) was cooled to 0 °C and to it was added 2,4-dichlorobenzoyl chloride (25 ml, 178 mmol). The reaction was allowed to warm to ambient temperature overnight. The solid precipitate was collected by vacuum filtration and dried under high vacuum to yield the title compound I-(1A-1)b as a colorless solid (14 g, 25%). The pyridine solution was concentrated under reduced pressure and then triturated with methanol (500 ml) to provide additional material (35 g, 60%): +ESI MS (M+1) 427.4; ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.08 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

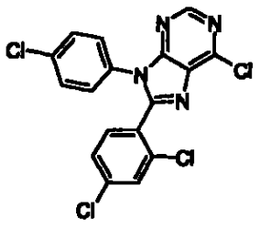
Preparation of Intermediate 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-ol (I-(1A-1)c):



I-(1A-1)c

A suspension of 2,4-dichloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl]-benzamide I-(1A-1)b (48 g, 0.11 mol) in acetic acid (1 l) was heated to reflux for 7 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C, the product (colorless needles) was collected by vacuum filtration, and the solid was washed with additional acetic acid, ethyl acetate, and then ether. The product was dried overnight under high vacuum to afford the title compound I-(1A-1)c (32 g, 73%) as a colorless, fluffy solid. The mother liquor was concentrated under reduced pressure and the solid crystallized from methanol to provide additional material (16 g) as a colorless solid: mp 314-315°C; +ESI MS (M+1) 391.3; ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichloro-phenyl)-9H-purine (I-(1A-1)d):

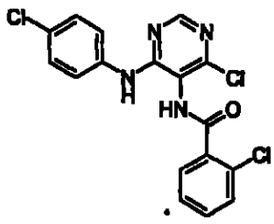


I-(1A-1)d

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-ol I-(1A-1)c (6.5 g, 17 mmol) was heated to reflux in $POCl_3$ (3 ml) overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was

dissolved into chloroform and poured onto ice. The organic layer was separated and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$; the organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in 1:1 methylene chloride/diethyl ether (200 ml) and was then filtered to remove residual starting material. Concentration of the organic layer gave the title compound I-(1A-1)d as a yellow foam (5.8 g, 85%): +ESI MS (M+1) 411.4; ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.83 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H).

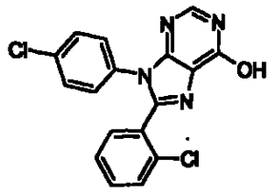
Preparation of Intermediate 2-Chloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl]-benzamide (I-(4A-7)a):



I-(4A-7)a

6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine I-(1A-1)a (1.00 g, 3.92 mmol) was dissolved in 6 ml of *N,N*-dimethylacetamide giving a clear brown solution. After cooling to 5 °C, neat 2-chlorobenzoyl chloride (0.80 g, 4.34 mmol) was added over 1 minute. The solution was warmed to room temperature and stirred for 4 hours. Addition of water (15 ml) caused white precipitate to come out of solution. The mixture was stirred for an additional 30 minutes at room temperature, then the precipitate was collected by vacuum filtration, rinsing with H_2O and then hexanes. The solid was further dried under vacuum to give I-(4A-7)a as a colorless solid (1.27 g, 82%): +APCI MS (M+1) 393.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.66-7.40 (m, 7H).

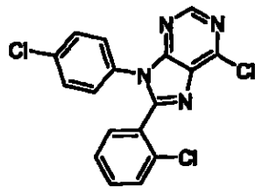
Preparation of Intermediate 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-ol (I-(4A-7)b):



I-(4A-7)b

To a suspension of 2-chloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl]-benzamide I-(4A-7)a (1.00 g, 2.54 mmol) in isopropanol (20 ml) was added neat H_2SO_4 (410 µl, 7.4 mmol) at room temperature. The reaction was refluxed for 8 hours followed by cooling to room temperature and stirring for 16 hr. To the heterogeneous solution was added 20 ml of water to promote further product precipitation. After stirring for 1 an additional hour at room temperature, the solid was collected on a sintered glass funnel, rinsing with water followed by hexanes. The product was further dried under reduced pressure to give I-(4A-7)b as a colorless solid (0.72 g, 80%): ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.57 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 5H), 7.33-7.29 (m, 2H).

Preparation of Intermediate 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine (I-(4A-7)c):

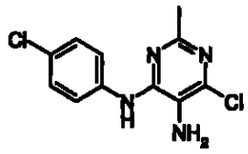


I-(4A-7)c

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-ol I-(4A-7)b (2.49 g, 6.97 mmol) was suspended in 50 ml of toluene. Triethylamine (1.07 ml, 7.68 mmol) was added followed by addition of $POCl_3$ (720 µl, 7.72 mmol) at room

temperature. The reaction was warmed to reflux and stirred for 23 hours to give a clear orange solution. After cooling the reaction to room temperature it was concentrated under reduced pressure, diluted with isopropanol (50 ml) and then concentrated further under reduced pressure until copious amount of precipitate came out of solution. The concentrated suspension was cooled in an ice bath and stirred for 2 hours. The precipitate was collected on a sintered glass funnel and rinsed with cold isopropanol to afford, after drying *in vacuo*, I-(4A-7)c as an off-white solid (2.13 g, 82%): +ESI MS (M+1) 375.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.46, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.40 (m, 7H).

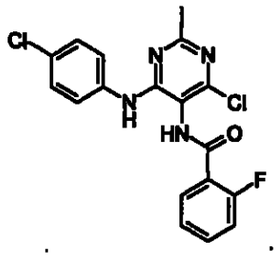
Preparation of Intermediate 6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-2-methyl-pyrimidine-4,5-diamine (I-(7A-80)a):



I-(7A-80)a

4,6-Dichloro-2-methylpyrimidin-5-ylamine (100 mg, 0.56 mmol) and 4-chlorophenylamine (86 mg, 0.68 mmol) were combined in H_2O (1.5 ml) and 10:1 ethanol/HCl (0.24 ml) and heated to reflux for 6 h. The reaction mixture was cooled and H_2O added to it. The product was collected by filtration and dried on high vacuum to give the desired compound I-(7A-80)a as a tan solid (173 mg) that was carried on crude: +ESI MS (M+1) 269.2.

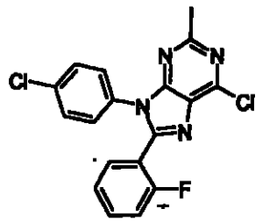
Preparation of Intermediate N-[4-Chloro-6-(4-chlorophenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]-2-fluorobenzamide (I-(7A-80)b):



I-(7A-80)b

2-Fluorobenzoyl chloride (93 µl, 0.78 mmol) was added to 6-chloro-N4-(4-chlorophenyl)-2-methylpyrimidine-4,5-diamine I-(7A-80)a (173 mg) and pyridine (1 ml) and stirred at room temperature for 7 h. The reaction was incomplete at this time so an additional 1.5 equivalents of 2-fluorobenzoyl chloride was added to the reaction mixture and continued stirring overnight at room temperature. The reaction was extracted from saturated $NaHCO_3$ solution into ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness to afford the desired crude product I-(7A-80)b (0.25 g): +ESI MS (M+1) 391.2.

Preparation of Intermediate 6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-2-methyl-9H-purine (I-(7A-80)c):

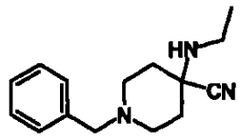


I-(7A-80)c

A solution of N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-2-methylpyrimidin-5-yl]-2-fluorobenzamide I-(7A-80)b (0.25 g) in dioxane (6 ml) was treated with 50% propanephosphoric acid cyclic anhydride (PPAA) in ethyl acetate (0.6 ml) and heated to reflux overnight. It was determined that the product was a mixture of desired product and the hydroxy compound (displacement of the chlorine atom). The reaction was therefore concentrated under

reduced pressure and heated overnight in refluxing $POCl_3$ (6 ml). The reaction mixture was concentrated to dryness, diluted with ethyl acetate, and poured onto ice. Saturated $NaHCO_3$ solution was added next and the mixture stirred. The organic layer was separated, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. The crude product was purified via TLC preparative plate using 5% methanol/methylene chloride as the solvent to obtain the desired compound I-(7A-80)c (88 mg, 42% from 4,6-dichloro-2-isopropyl-pyrimidin-5-ylamine) as a solid: +ESI MS (M+1) 373.2; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-6.90 (m, 8H), 2.76 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1-Benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile (I-(7A-80)d):

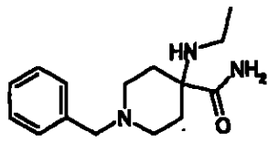


I-(7A-80)d

To a solution of 4-*N*-benzylpiperidone (5.69 g, 29.5 mmol) in ethanol (4.2 ml) cooled in an ice bath was added ethylamine hydrochloride (2.69 g, 32.3 mmol) in water (3 ml), keeping the internal temperature of the reaction below 10 °C. A solution of KCN (2.04 g, 31.3 mmol) in water (7 ml) was added to reaction solution over 10 minutes keeping the internal temperature below 10 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred 18 hr. Isopropanol (10 ml) was added to the reaction mixture to give two distinct layers: lower colorless aqueous layer and an orange organic upper layer. The organic layer was separated and stirred with water (30 ml) for 30 minutes. The organic layer was separated (orange organic layer now the bottom layer) and the orange oil was diluted in CH_2Cl_2 (30 ml). The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give I-(7A-80)d as an orange oil (6.05 g, 84%): +APCI MS (M+1) 244.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.32 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.75 (q, J = 7.1 Hz,

2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

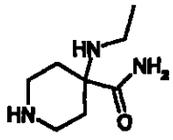
Preparation of Intermediate 1-Benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (I-(7A-80)e):



I-(7A-80)e

A solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile I-(7A-80)d (0.58 g, 2.38 mmol) in methylene chloride (2 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (1.8 ml, 33 mmol), dropwise, while keeping the internal temperature below 20 °C. The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 19 hr. After stirring was discontinued, the thick pale orange H_2SO_4 bottom layer was separated, cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH keeping internal temperature below 55 °C. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (2 X 10 ml), the combined organic layers were washed with brine (20 ml), dried (Na_2SO_4), and then concentrated *in vacuo* to afford I-(7A-80)e as a pale orange oil that solidifies to a peach colored solid upon standing (0.54 g, 87%): +APCI MS (M+1) 262.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.41 (br s, 1H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

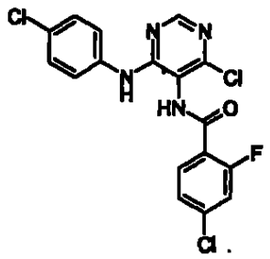
Preparation of Intermediate 4-Ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (I-(7A-80)f):



I-(7A-80)f

To a solution of 1-benzyl-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide I-(7A-80)a (7.39 g, 28.3 mmol) in methanol (100 ml) was added 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 1.48 g). The mixture was place on a Parr® shaker and was reduced (50 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®, and then concentrated to a colorless solid (4.84 g, quantitative): +APCI MS (M+1) 172.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.89 (ddd, *J* = 12.9, 8.7, 3.3 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 12.9, 6.6, 3.7 Hz, 2H), 2.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (ddd, *J* = 13.7, 8.3, 3.7 Hz, 2H), 1.55 (ddd, *J* = 13.7, 6.6, 3.3 Hz, 2h), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

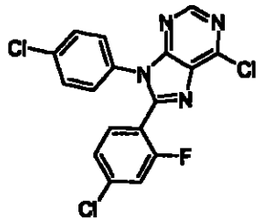
Preparation of Intermediate 4-Chloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-fluorobenzamide (I-(7A-91)a):



I-(7A-91)a

6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine I-(1A-1)a (6.6 g, 26 mmol) in pyridine (30 ml) was cooled to 0 °C and to it was added 4-chloro-2-fluorobenzoyl chloride (5 g, 26 mmol). The reaction was then allowed to warm to ambient temperature overnight. The heterogeneous reaction was diluted with ethanol (50 ml) and the resulting solid collected by filtration. The solids were slurried in toluene, which was then removed under reduced pressure to remove residual ethanol. The solid was slurried in diethyl ether and then collected by filtration to give I-(7A-91)a (8.3 g, 78%): +APCI MS (M+1) 409.0; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.60 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 8.28 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

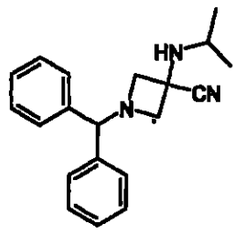
Preparation of Intermediate 6-chloro-8-(4-chloro-2-fluorophenyl)-9-(4-chlorophenyl)-9H-purine (I-(7A-91)b):



I-(7A-91)b

A suspension of 4-chloro-N-[4-chloro-6-(4-chlorophenylamino)-pyrimidin-5-yl]-2-fluorobenzamide I-(7A-91)a (8.3 g, 20 mmol) in $POCl_3$ (100 ml) was heated to reflux. The light brown reaction became homogeneous over 2 hours. After refluxing 3 hours, the reaction mixture was cooled and concentrated under reduced pressure to give a viscous oil. The residue was diluted with ethyl acetate and poured over ice/aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was separated, washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated. Crystallization from diethyl ether afforded product I-(7A-91)b (5.8 g, 73%) as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 393.0; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 3H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(7A-106)a):

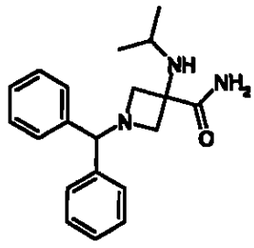


I-(7A-106)a

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (3.20 g, 13.5 mmol) in ethanol (100 ml) cooled in an ice bath was added isopropylamine (1.26 ml,

14.8 mmol), followed by dropwise addition of concentrated aqueous HCl (1.23 ml, 14.8 mmol). After stirring for 15 minutes, a solution of NaCN (0.727 g, 14.8 mmol) in water (30 ml) was added to reaction mixture over 7 minutes. The reaction was then warmed to room temperature and stirred overnight. After concentrating the reaction to half volume, *in vacuo*, it was then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give an oil (3.17 g) that was 2:1 cyanohydrin to ketone as judged by ^1H NMR and LCMS. A solution of the residue in methanol (17 ml) was treated with isopropylamine (2.3 mmol, 27 mmol) and then acetic acid (1.6 ml, 27 mmol) at room temperature. After stirring for 30 minutes, solid NaCN (330 mg, 6.7 mmol) was added and the mixture was heated to reflux overnight. The reaction was concentrated, *in vacuo*, and then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, *in vacuo*, to give I-(7A-106)a as a dark foam (3.41 g, 83%): +APCI MS (M+1) 306.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.45-7.42 (m, 4H), 7.31-7.18 (m, 6H), 4.42 (s, 1H), 3.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (septuplet, J = 6.2 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

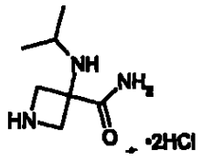
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-(7A-106)b):



I-(7A-106)b

A solution of 1-benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(7A-106)a; 3.40 g, 11.1 mmol) in methylene chloride (25 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (5.95 ml, 111 mmol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 11. The mixture was extracted with methylene chloride, the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford a crude foam (3.3 g) that was then purified on a Biotage™ Flash 40M column using 0-2% methanol in methylene chloride as eluant to afford the title compound I-(7A-106)b (2.32 g, 64%) as a brown solid: +ESI MS (M+1) 324.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.90 (septuplet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Preparation of Intermediate 3-Isopropylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-(7A-106)c):

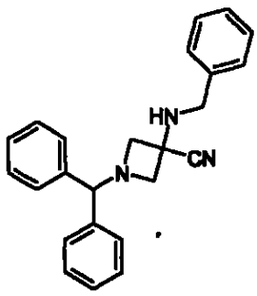


I-(7A-106)c

To a solution of 1-benzhydryl-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-(7A-106)b; 2.28 g, 7.05 mmol) in methanol (100 ml) was added 1M HCl in ether (14.8 ml, 14.8 mmol) and then water (10 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (60% water; 1.43 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite®, and then concentrated, *in vacuo*. The residue was then concentrated, *in vacuo*, from toluene (2X), acetonitrile (2X) and then methanol to give I-(7A-106)c (1.59 g, 98%) as a tan solid: +APCI MS (M+1) 158.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

4.71 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.49 (septuplet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

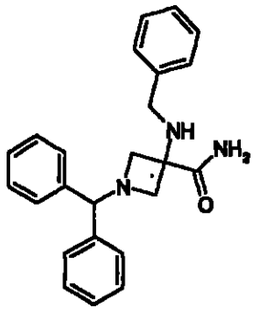
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(13A-9)a):



I-(13A-9)a

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (3.3 g, 14 mmol) in methanol (35 ml) was added benzylamine (1.6 ml, 15 mmol) and then acetic acid (0.88 ml, 15 mmol) at room temperature. After stirring for 45 minutes, solid NaCN (0.76 g, 15 mmol) was added in portions over 2 minutes and the mixture was heated to reflux overnight. The reaction, which now contained a precipitate, was cooled and then stirred at room temperature. The solid were collected by vacuum filtration, rinsed with a small volume of cold methanol, and then dried, *in vacuo*, to give I-(13A-9)a as a solid (3.56 g, 72%): +APCI MS (M+1) 354.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7:40 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 7H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

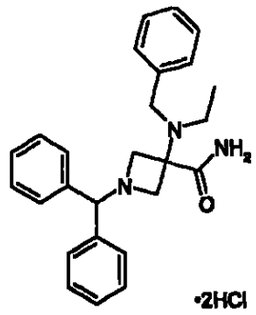
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-(13A-9)b):



I-(13A-9)b

A solution of 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carbonitrile I-(13A-9)a (3.45 g, 9.76 mmol) in methylene chloride (55 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (8.1 ml, 0.15 mol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 10. The mixture was extracted with methylene chloride and then the combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated, *in vacuo*, to afford a brown solid. Trituration of this material from hexanes/ diethyl ether afforded a light tan solid which were collected by vacuum filtration, washed with additional hexanes and dried, *in vacuo*, to give I-(13A-9)b (3.34 g, 92%): +ESI MS (M+1) 372.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 7H), 7.16 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-(benzylethylamino)-azetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-(13A-9)c):



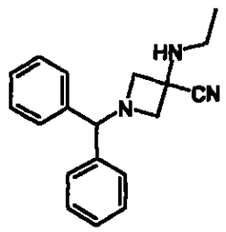
I-(13A-9)c

A suspension of 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide I-(13A-9)b (3.06 g, 8.24 mmol) in methanol (80 ml) cooled in an ice bath was treated with acetic acid (2.4 ml, 41 mmol), sodium acetate (6.8 g, 82 mmol) and acetaldehyde (1.8 ml, 41 mmol). After stirring for 10 minutes, $NaCNBH_3$ (6.24 mg, 9.9 mmol) was added, portionwise. After stirring for 45 minutes, the mixture was then allowed to warm to room temperature and stir overnight. The reaction was concentrated, *in vacuo*, and the residue then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated, *in vacuo*, to afford the crude product (3.8 g): +APCI MS (M+1) 400.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.41-7.37 (m, 6H), 7.29-7.22 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

For purification, a solution of the free base in methanol (75 ml) was treated with 1M HCl in diethyl ether (21 ml), dropwise over 5 minutes. After stirring for 20 minutes, the mixture was concentrated under reduced pressure followed by concentration from addition methanol (2X) and then ethanol. The residue was then suspended and stirred in isopropanol (3 ml) while diethyl ether (50 ml) was slowly added. After stirring for 45 minutes, the solids were then isolated by vacuum filtration, were washed with ether and dried, *in vacuo*, to provide I-(13A-9)c (4.4 g, quantitative): +APCI MS (M+1)

400.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.25 (br m, 15H), 5.76 (br s, 1H), 4.21 (br s, 4H), 3.93 (v br s, 2H), 1.02 (br s, 3H).

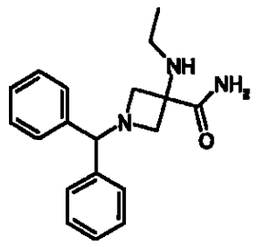
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(13A-9)d):



I-(13A-9)d

To a mixture of 1-benzhydrylazetidin-3-one (9.5 g, 40 mmol) in methanol (30 ml) was added ethylamine hydrochloride (4.2 g, 52 mmol) and then acetic acid (3.0 ml, 52 mmol) at room temperature. After stirring for 15 minutes, solid KCN (3.4 g, 52 mmol) was added and the homogeneous mixture was heated at 60 °C, overnight. The reaction was cooled and then concentrated, *in vacuo*. The residue was then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$), and then concentrated, *in vacuo*, to afford I-(13A-9)d as a colorless solid (11.7 g, quantitative): +ES MS (M+1) 292.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d; J = 7.5 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.61 (s, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

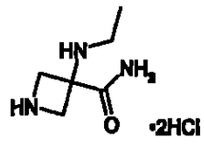
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-(13A-9)e):



I-(13A-9)e

A vigorously stirred solution of 1-benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(13A-9)d; 11.7 g, 40 mmol) in methylene chloride (150 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (22 ml, 0.4 mol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 11. The off-white solids that formed during the quench were collected by vacuum filtration. The aqueous mixture was then extracted with methylene chloride, the combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford additional solids. The combined solids were stirred for 1 hour in ethyl acetate (150 mL) and then collected by vacuum filtration to give I-(13A-9)e (9.2 g, 74%) as a solid: +ES MS (M+1) 310.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Preparation of Intermediate 3-Ethylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide, Hydrochloride Salt (I-(13A-9)f):



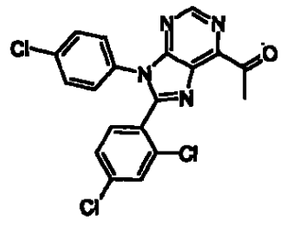
I-(13A-9)f

To a solution of 1-benzhydryl-3-(benzylethylamino)-azetidine-3-carboxylic acid amide hydrochloride salt (I-(13A-9)c; 0.66 g, 1.4 mmol) in

methanol (25 ml) was added 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (30% water; 0.13 g). The mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (45 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was diluted with methanol (200 ml) filtered through a 0.45 μm filter disk, and then concentrated to a solid. The residue was triturated from diethyl ether, collected by vacuum filtration, washed with ether and then dried, *in vacuo*, to afford I-(13A-9)f (298 mg, 98%): +APCI MS (M+1) 144.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 4.56 (s, 4H), 3.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Alternatively, a solution of 1-benzhydryl-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-2A-1g; 9.2 g, 30 mmol) in methanol (150 ml) at 0 °C was added 1M HCl in ether (75 ml, 75 mmol). The mixture was concentrated to 2/3 volume to remove the ether, *in vacuo*, and then methanol was added to bring the reaction volume to 150 mL. This was repeated a second time. After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 2.3 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (45 psi H_2) at room temperature overnight. The mixture was diluted with methanol (350 ml) filtered through Celite®, rinsing with additional methanol. The methanol fractions were filtered through a 0.45 μm filter disk, and then concentrated under reduced pressure to give a solid residue that was triturated from diethyl ether, collected by vacuum filtration, washed with ether and then dried, *in vacuo*, to afford I-(13A-9)f (6.3 g, 91%) as a tan solid.

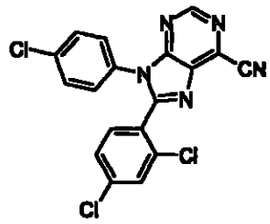
Preparation of Intermediate 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-ethanone (I-(15A-1)a):



I-(15A-1)a

A solution of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (202 mg, 0.49 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (60 mg, 0.049 mmol) in dimethylformamide (1.5 ml) was degassed and to it was added tributyl-(1-ethoxyvinyl)-stannane (250 µl, 0.74 mmol). The reaction mixture was heated to 100 °C until completed as shown by TLC. A solution of 2:1 of H_2O/conc. HCl (1.5 ml) was added to the reaction mixture and the heating continued for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. The crude material was purified via TLC preparative plate using 30% ethyl acetate/hexanes as the solvent to afford the desired product I-(15A-1)a (50 mg, 25%): +ESI MS (M+1) 417.3; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 7.58 9 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine-6-carbonitrile (I-(16A-1)a):

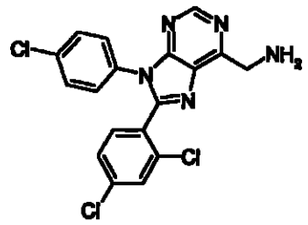


I-(16A-1)a

6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (200 mg, 0.49 mmol) was dissolved in acetonitrile (5 ml) and stirred at 0 °C. Tetrabutylammonium cyanide (236 mg, 0.98 mmol) and 1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane (173 mg, 1.5 mmol) were added to the reaction mixture and stirring was continued at 0 °C for 3 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then purified by flash chromatography using 30% ethyl acetate/hexanes as the eluant to obtain the desired product I-(16A-1)a (215 mg, quant): +ESI MS (M+1) 400.2; ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

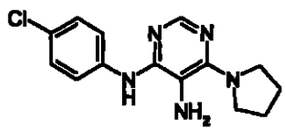
Preparation of Intermediate C-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-methylamine (I-(16A-1)b):



I-(16A-1)b

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine-6-carbonitrile I-(16A-1)a (110 mg, 0.27 mmol) was dissolved in methylene chloride (0.9 ml) and the solution cooled to -78 °C. Diisobutyl aluminum hydride (1 M in methylene chloride; 590 µl, 0.59 mmol) was added dropwise to the reaction mixture and stirring continued at -78 °C until TLC indicated the starting material had been consumed. Methanol (100 µl) was added to the mixture to quench the reaction and the cooling bath was removed. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate from 1 M HCl. The organic layer was back-extracted with 1M HCl and the aqueous layers combined. The aqueous layers were then brought to a basic pH with sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness to afford the desired compound I-(16A-1)b : +ESI MS (M+1) 404.4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H).

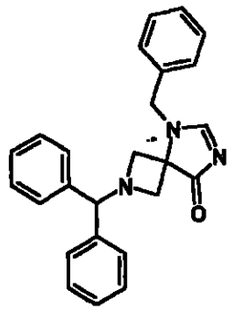
Preparation of Intermediate N4-(4-Chlorophenyl)-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidine-4,5-diamine (I-(17A-1)a):



I-(17A-1)a

6-Chloro-N4-(4-chlorophenyl)-pyrimidine-4,5-diamine I-(1A-1)a (114 mg, 0.45 mmol) and pyrrolidine (1 ml, excess) were combined and heated with stirring at 100 °C for 2 hours. The reaction mixture was diluted with saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness to yield the desired compound I-(17A-1)a (131 mg, quantitative) as an orange-brown solid: +ESI MS (M+1) 290.3; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.63 (m, 4H), 1.96 (m, 4H).

Preparation of Intermediate 2-Benzhydryl-5-benzyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-(29A-6)a):

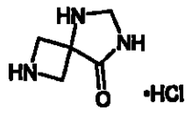


I-(29A-6)a

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (16 ml, 121 mmol) was combined with 1-benzhydryl-3-benzylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-(13A-9)b; 3.03 g, 8.16 mmol) and heated to reflux. After 4 hours, the suspension was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated, *in vacuo*, to the crude solid (3.50 g). Purification of the

residue on a Biotage™ Flash 40M column using 0-3% methanol in methylene chloride as eluant afforded I-(29A-6)a as a yellowish solid (1.92 g, 62%): +ES MS (M+1) 382.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49-7.11 (m, 13H), 5.12 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.31 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H).

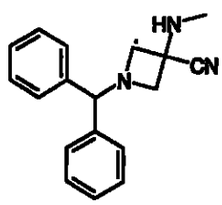
Preparation of Intermediate 2,5,7-Triazaspiro[3.4]octan-8-one, Hydrochloride Salt (I-(29A-6)b):



I-(29A-6)b

To a solution of 2-benzhydryl-5-benzyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-(29A-6)a; 1.83 g, 4.80 mmol) in methanol/methylene chloride was added excess 1 M HCl in diethyl ether (10 ml). After stirring for 10 minutes, the solvent was removed, *in vacuo*, and the resultant hydrochloride salt dissolved in methanol (50 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 1.1 g), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 22 hours. The reaction was filtered through a 0.45 μM disk, and then concentrated, *in vacuo*, to give a gummy solid. This material was triturated from methanol to afford I-(29A-6)b (450 mg, 47%) as a tan solid: +APCI MS (M+1) 127.9; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.51 (s, 2H), 4.41-4.33 (m, 4H).

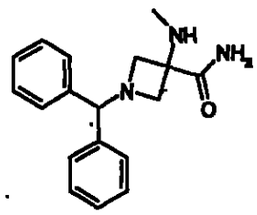
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(29A-7)a):



I-(29A-7)a

To a solution of 1-benzhydrylazetidin-3-one (2.13 g, 8.98 mmol) in methanol (17 ml) was added methylamine hydrochloride (1.21 g, 18.0 mmol) and then acetic acid (1.03 ml, 18.0 mmol) at room temperature. After stirring for 5 minutes, solid KCN (1.17 g, 18.0 mmol) was added and the mixture was heated to 60 °C for 19 hours. The reaction was cooled; the solid product was collected by vacuum filtration, rinsed with methanol, and then dried, *in vacuo*, to afford I-(29A-7)a as a colorless solid (2.50 g, quantitative): +ES MS (M+1) 278.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

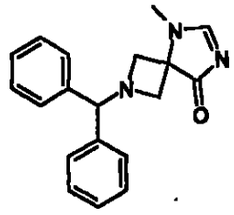
Preparation of Intermediate 1-Benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic Acid Amide (I-(29A-7)b):



I-(29A-7)b

A vigorously stirred solution of 1-benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carbonitrile (I-(29A-7)a; 2.10 g, 7.57 mmol) in methylene chloride (25 ml) cooled in an ice bath was treated with H_2SO_4 (4.0 ml, 76 mmol), dropwise. After the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with concentrated NH_4OH to pH 11. The mixture was extracted with methylene chloride, the combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and then concentrated, *in vacuo*, to afford I-(29A-7)b (1.2 g, 54%) as an off-white solid: +ES MS (M+1) 296.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

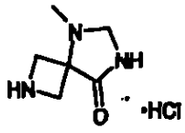
Preparation of Intermediate 2-Benzhydryl-5-methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-(29A-7)c):



I-(29A-7)c

N,N-Dimethylformamide dimethyl acetal (1.1 ml, 8.3 mmol) was combined with 1-benzhydryl-3-methylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide (I-(29A-7)b; 153 mg, 0.52 mmol) and heated to reflux. After 3 hours, the suspension was cooled and extracted from saturated aqueous $NaHCO_3$ with ethyl acetate. The combined extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated, *in vacuo*, to afford I-(29A-7)c as a solid (152 mg, 96%): +ES MS (M+1) 306.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 10.0 Hz, 2H).

Preparation of Intermediate 5-Methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]octan-8-one, Hydrochloride Salt (I-(29A-7)d):



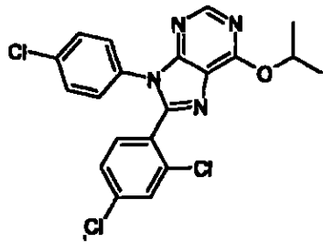
I-(29A-7)d

To a solution of 2-benzhydryl-5-methyl-2,5,7-triazaspiro[3.4]oct-6-en-8-one (I-(29A-7)c; 189 mg, 0.619 mmol) in methanol (30 ml) was added 1 M HCl in diethyl ether (1.3 ml). After the addition of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (50% water; 95 mg), the mixture was placed on a Parr® shaker and then reduced (50 psi H_2) at room temperature for 5 hours. The reaction was

filtered through a 0.45 μM disk, and then concentrated, *in vacuo*, to give a solid. Trituration from diethyl ether afforded I-(29A-7)d (124 mg, 94%) as an off-white solid: +APCI MS (M+1) 142.0; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).

Example 1

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-isopropoxy-9H-purine (1A-1):

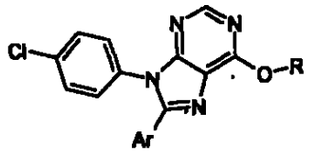


1A-1

Sodium (7 mg, 0.3 mmol) was dissolved in isopropanol (1 ml) and to it was added 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (30 mg, 0.07 mmol). After stirring at room temperature overnight, the reaction mixture was evaporated to dryness and extracted into ethyl acetate from saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. The crude residue was purified on a TLC preparative plate using 4% methanol/ methylene chloride as the solvent to yield title compound 1A-1. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 1A-1 (8 mg, 26%): +ESI MS (M+1) 433.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.49-7.45 (3H), 7.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.73 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

The compounds listed in Table 1 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 1A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

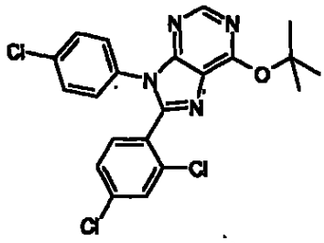
Table 1



Example No.	Ar	-OR	MS $(M+H)^+$
1A-2	2,4-dichlorophenyl	-OMe	405.4
1A-3	2,4-dichlorophenyl	-OEt	419.6
1A-4	2,4-dichlorophenyl	-O-*n*-Pr	433.4
1A-5	2,4-dichlorophenyl	-O-*n*-Bu	447.0

Example 2

Preparation of 6-tert-Butoxy-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine (2A-1):

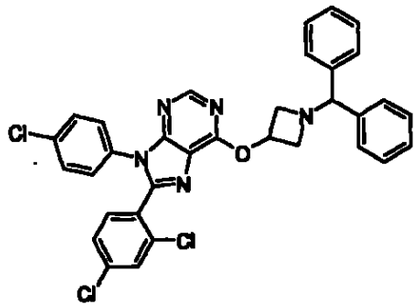


2A-1

6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d, potassium *tert*-butoxide (20 mg, 0.15 mmol) and tetrahydrofuran (1 ml) were combined and stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted into ethyl acetate from saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography on a preparative TLC plate using 4% methanol/methylene chloride as the solvent to give title compound 2A-1 as a yellow oil: +ESI MS (M+1) 447.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.77 (s, 9H).

Example 3

Preparation of 6-(1-Benzhydrylazetidin-3-yloxy)-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine (3A-1):



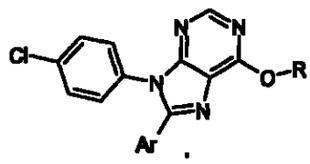
3A-1

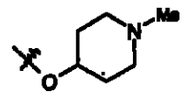
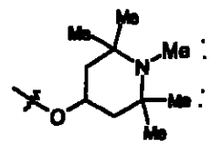
To a tetrahydrofuran (1 ml) solution of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (30 mg, 0.073 mmol) and 1-benzhydrylazetidin-3-ol (53 mg, 0.22 mmol) was added potassium *tert*-butoxide (24 mg, 0.22 mmol). The combined reagents were stirred overnight at ambient temperature. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was extracted into ethyl acetate from saturated $NaHCO_3$ solution. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography

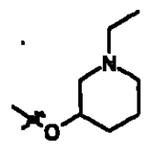
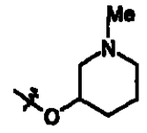
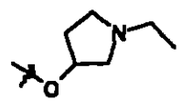
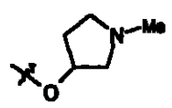
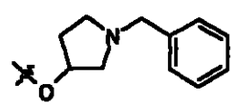
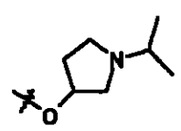
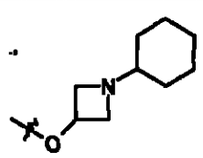
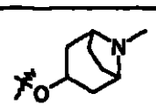
on a preparative TLC plate using 4% methanol/methylene chloride as the solvent to give title compound 3A-1 as a yellow oil. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 3A-1 (14 mg, 31%): +ESI MS (M+1) 612.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 17H), 5.85-5.77 (br m, 2H), 4.75-4.60 (br m, 2H), 4.55-4.30 (br m, 2H).

The compounds listed in Table 2 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 3A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 2

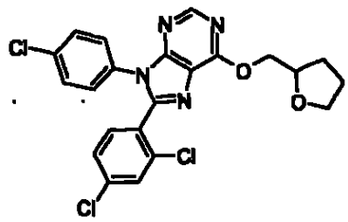


Example No.	Ar	-OR	MS $(M+H)^+$
3A-2	2,4-dichlorophenyl		488.4
3A-3	2,4-dichlorophenyl		544.4

Example No.	Ar	-OR	MS $(M+H)^+$
3A-4	2,4-dichlorophenyl		502.4
3A-5	2,4-dichlorophenyl		488.4
3A-6	2,4-dichlorophenyl		488.4
3A-7	2,4-dichlorophenyl		474.0
3A-8	2,4-dichlorophenyl		550.2
3A-9	2,4-dichlorophenyl		502.4
3A-10	2,4-dichlorophenyl		528.0
3A-11	2,4-dichlorophenyl		514.8

Example 4

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-9H-purine (4A-1):

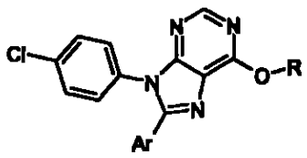


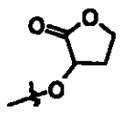
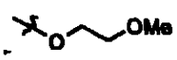
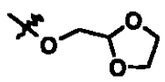
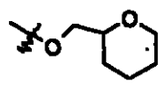
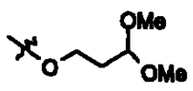
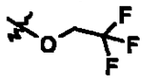
4A-1

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-ol I-(1A-1)c (100 mg, 0.255 mmol), 2-bromomethyl-tetrahydrofuran (42 mg, 0.255 mmol), and cesium carbonate (83 mg, 0.26 mmol) were combined in dimethylformamide (5 ml) and heated to 100 °C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude material was purified on a preparative TLC plate using 75% ethyl acetate/hexanes as the eluant to yield title compound 4A-1 (20 mg, 16%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.52 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.39 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.79 (m, 1H), 2.20-1.83 (m, 4H). A solution of the material in methylene chloride was treated with 4 M HCl/dioxane, evaporated to dryness then further dried with high vacuum to yield the hydrochloride salt of compound 4A-1: +APCI MS (M+1) 475.2.

The compounds listed in Table 3 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 4A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

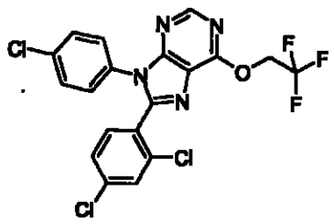
Table 3



Example No.	Ar	-OR	MS $(M+H)^+$
4A-2	2,4-dichlorophenyl		475.1
4A-3	2,4-dichlorophenyl		449.1
4A-4	2,4-dichlorophenyl		477.2
4A-5	2,4-dichlorophenyl		489.2
4A-6	2,4-dichlorophenyl		493.2
4A-7	2-chlorophenyl	-OEt	385.2
4A-8	2-chlorophenyl	-OMe	371.2
4A-9	2-chlorophenyl		439.2

Example 5

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-9H-purine (5A-1):

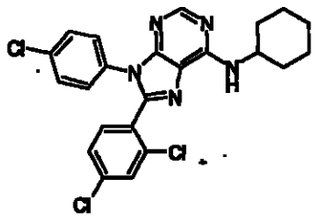


5A-1

Potassium *tert*-butoxide (1 M in THF; 0.73 ml, 0.73 mmol) and 2,2,2-trifluoroethanol (2 ml) were stirred at room temperature and to this mixture was added 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (100 mg, 0.24 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 days then quenched with H_2O and diluted with chloroform. The organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC using 20% ethyl acetate/hexanes as the eluant to give title compound 5A-1 (20 mg, 17%): +APCI MS (M+1) 473.1; ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.36 (d, 2H), 5.23 (q, 2H).

Example 6

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-cyclohexylamine (6A-1):



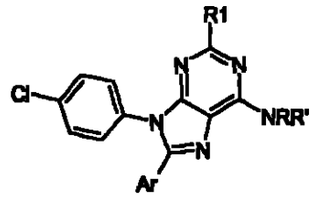
6A-1

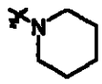
6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (30 mg, 0.07 mmol) and cyclohexylamine (0.3 ml) were combined in ethanol (0.5 ml) and heated at 60 °C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under a stream of N_2 and then extracted into ethyl acetate

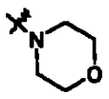
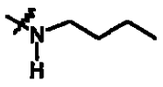
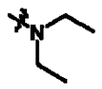
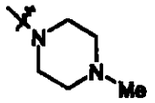
from saturated $NaHCO_3$ solution. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, evaporated to dryness, and then purified by preparative TLC using 25% ethyl acetate/hexanes as eluant to obtain title compound 6A-1. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 6A-1 (9.8 mg, 57%) as a solid: +ESI MS (M+1) 472.6; ^{1}H NMR: (500 MHz, CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.53-7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (br m, 1H), 2.12 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.94 (br d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.78 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.62-1.23 (m, 5H).

The compounds listed in Table 4 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 6A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 4

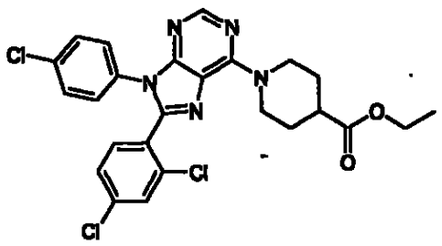


Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
6A-2	2,4-dichlorophenyl	-H		458.5

6A-3	2,4-dichlorophenyl	-H		460.5
6A-4	2,4-dichlorophenyl	-H		446.5
6A-5	2,4-dichlorophenyl	-H		446.5
6A-6	2,4-dichlorophenyl	-H		473.6

Example 7

Preparation of 1-[9-(4-Chloro-phenyl)-8-(2,4-dichloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidine-4-carboxylic acid Ethyl Ester (7A-1):



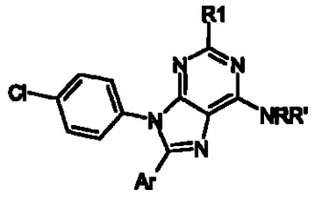
7A-1

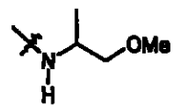
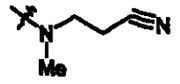
6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine I-(1A-1)d (30 mg, 0.07 mmol), piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester (34 mg, 0.22 mmol), and triethylamine (20 µl, 0.29 mmol) were combined in ethanol (1 ml) and heated at 70 °C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under a stream of N_2 and then extracted into ethyl acetate from saturated $NaHCO_3$ solution. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, evaporated to dryness, and then purified by preparative TLC using 4% methanol in methylene chloride as eluant to obtain title compound 7A-1. A solution of the material in methylene chloride was

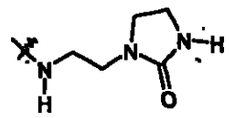
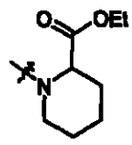
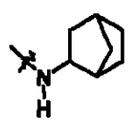
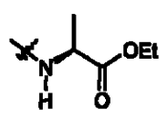
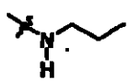
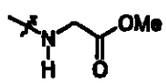
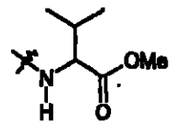
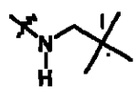
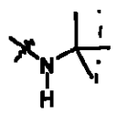
treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred and evaporated to dryness to afford the hydrochloride salt of compound 7A-1 (24 mg, 65%) as a solid: +ESI MS (M+1) 530.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.68 (v br s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

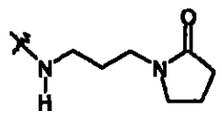
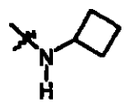
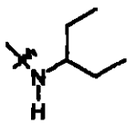
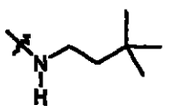
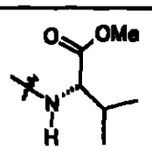
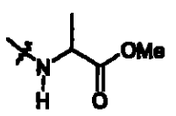
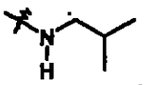
The compounds listed in Table 5 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 7A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

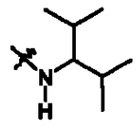
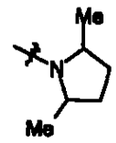
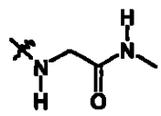
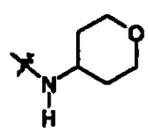
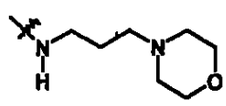
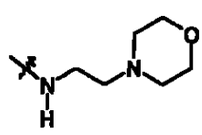
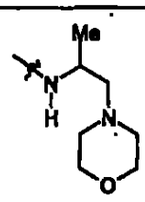
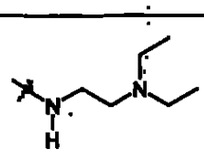
Table 5

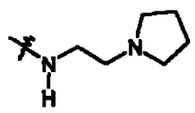
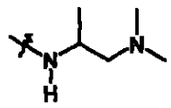
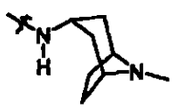
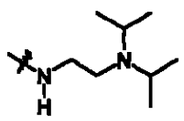
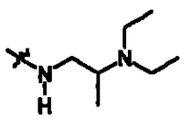
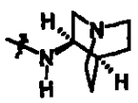
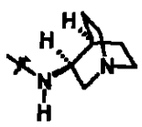
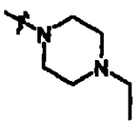


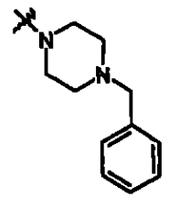
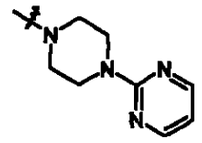
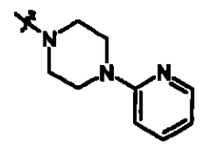
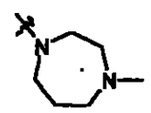
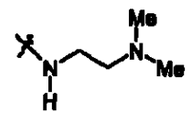
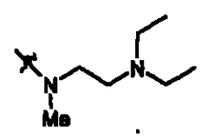
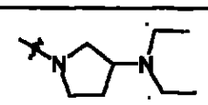
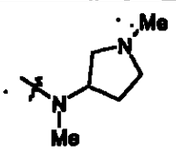
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)$^+$
7A-2	2,4-dichlorophenyl	-H		462.0
7A-3	2,4-dichlorophenyl	-H		457.1

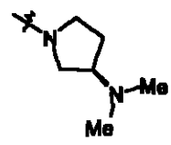
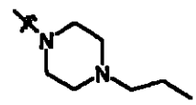
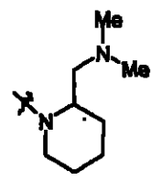
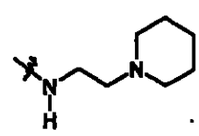
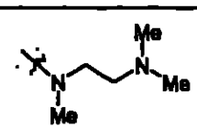
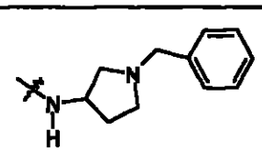
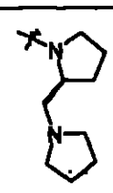
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)$^+$
7A-4	2,4-dichlorophenyl	-H		502.5
7A-5	2,4-dichlorophenyl	-H		530.4
7A-6	2,4-dichlorophenyl	-H		484.4
7A-7	2,4-dichlorophenyl	-H		490.8
7A-8	2,4-dichlorophenyl	-H		432.0
7A-9	2,4-dichlorophenyl	-H		462.0
7A-10	2,4-dichlorophenyl	-H		504.8
7A-11	2,4-dichlorophenyl	-H		460.0
7A-12	2,4-dichlorophenyl	-H		446.0

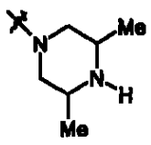
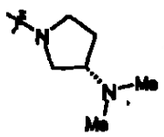
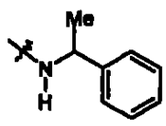
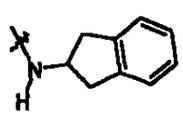
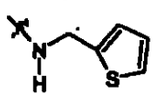
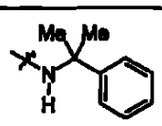
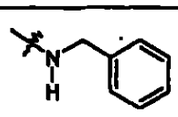
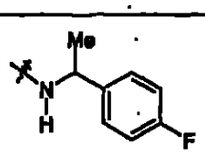
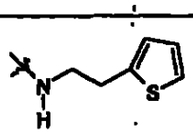
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-13	2,4-dichlorophenyl	-H		515.2
7A-14	2,4-dichlorophenyl	-H		444.0
7A-15	2,4-dichlorophenyl	-H		444.6
7A-16	2,4-dichlorophenyl	-H		460.0
7A-17	2,4-dichlorophenyl	-H		474.4
7A-18	2,4-dichlorophenyl	-H		430.0
7A-19	2,4-dichlorophenyl	-H		504.4
7A-20	2,4-dichlorophenyl	-H		476.0
7A-21	2,4-dichlorophenyl	-H		446.0

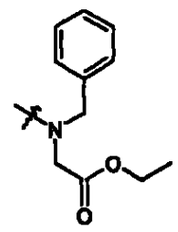
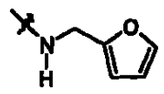
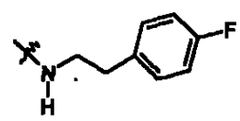
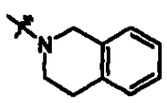
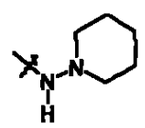
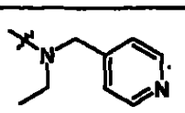
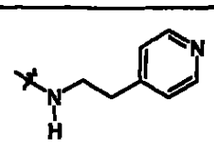
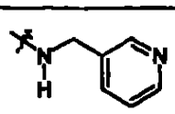
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-22	2,4-dichlorophenyl	-H		488.8
7A-23	2,4-dichlorophenyl	-H		472.4
7A-24	2,4-dichlorophenyl	-H		461.5
7A-25	2,4-dichlorophenyl	-H		474.4
7A-26	2,4-dichlorophenyl	-H		517.2
7A-27	2,4-dichlorophenyl	-H		503.2
7A-28	2,4-dichlorophenyl	-H		517.2
7A-29	2,4-dichlorophenyl	-H		489.6

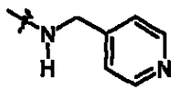
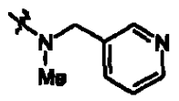
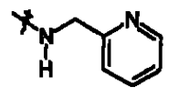
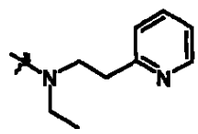
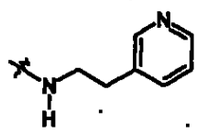
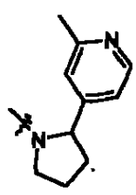
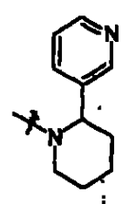
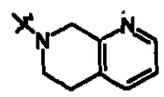
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-30	2,4-dichlorophenyl	-H		487.2
7A-31	2,4-dichlorophenyl	-H		475.2
7A-32	2,4-dichlorophenyl	-H		513.2
7A-33	2,4-dichlorophenyl	-H		517.2
7A-34	2,4-dichlorophenyl	-H		503.2
7A-35	2,4-dichlorophenyl	-H		499.6
7A-36	2,4-dichlorophenyl	-H		499.2
7A-37	2,4-dichlorophenyl	-H		487.2
7A-38	2,4-dichlorophenyl	-H		485.2

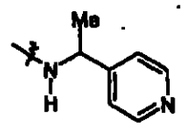
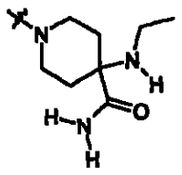
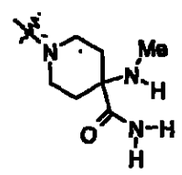
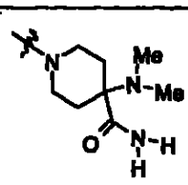
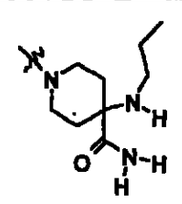
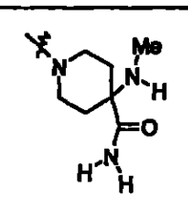
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)$^+$
7A-39	2,4-dichlorophenyl	-H		549.2
7A-40	2,4-dichlorophenyl	-H		537.2
7A-41	2,4-dichlorophenyl	-H		536.4
7A-42	2,4-dichlorophenyl	-H		487.2
7A-43	2,4-dichlorophenyl	-H		461.9
7A-44	2,4-dichlorophenyl	-H		503.2
7A-45	2,4-dichlorophenyl	-H		515.2
7A-46	2,4-dichlorophenyl	-H		487.2

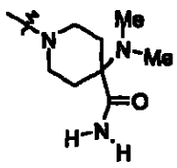
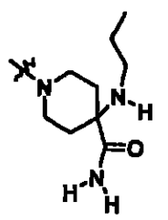
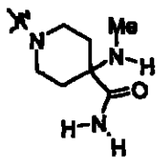
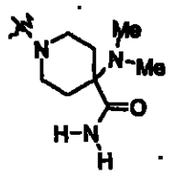
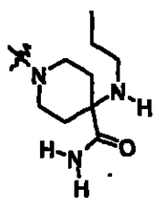
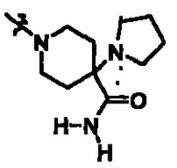
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-47	2,4-dichlorophenyl	-H		487.2
7A-48	2,4-dichlorophenyl	-H		501.2
7A-49	2,4-dichlorophenyl	-H		515.2
7A-50	2,4-dichlorophenyl	-H		501.2
7A-51	2,4-dichlorophenyl	-H		475.2
7A-52	2,4-dichlorophenyl	-H		549.2
7A-53	2,4-dichlorophenyl	-H		527.1

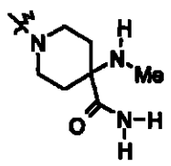
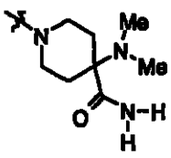
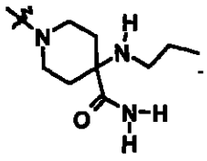
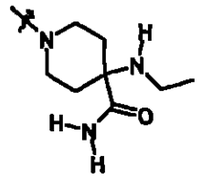
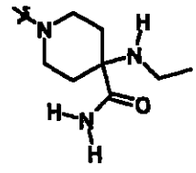
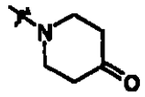
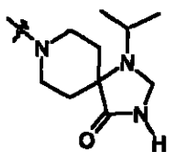
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)+
7A-54	2,4-dichlorophenyl	-H		487.4
7A-55	2,4-dichlorophenyl	-H		487.5
7A-56	2,4-dichlorophenyl	-H		494.0
7A-57	2,4-dichlorophenyl	-H		506.4
7A-58	2,4-dichlorophenyl	-H		486.4
7A-59	2,4-dichlorophenyl	-H		508.0
7A-60	2,4-dichlorophenyl	-H		480.9
7A-61	2,4-dichlorophenyl	-H		512.4
7A-62	2,4-dichlorophenyl	-H		500.4

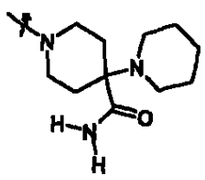
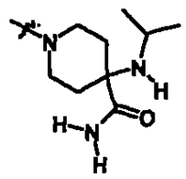
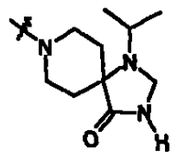
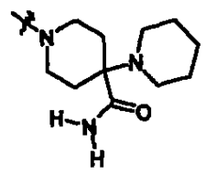
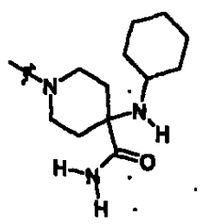
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-63	2,4-dichlorophenyl	-H		566.0
7A-64	2,4-dichlorophenyl	-H		470.0
7A-65	2,4-dichlorophenyl	-H		512.4
7A-66	2,4-dichlorophenyl	-H		506.4
7A-67	2,4-dichlorophenyl	-H		473.6
7A-68	2,4-dichlorophenyl	-H		509.5
7A-69	2,4-dichlorophenyl	-H		495.9
7A-70	2,4-dichlorophenyl	-H		481.2

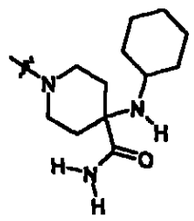
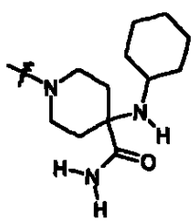
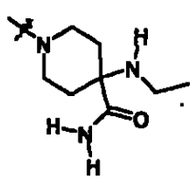
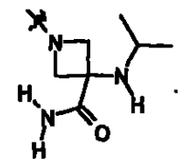
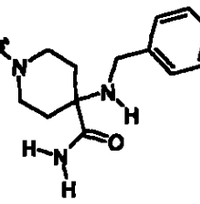
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-71	2,4-dichlorophenyl	-H		481.9
7A-72	2,4-dichlorophenyl	-H		495.1
7A-73	2,4-dichlorophenyl	-H		481.2
7A-74	2,4-dichlorophenyl	-H		523.2
7A-75	2,4-dichlorophenyl	-H		495.3
7A-76	2,4-dichlorophenyl	-H		535.2
7A-77	2,4-dichlorophenyl	-H		535.2
7A-78	2,4-dichlorophenyl	-H		507.6

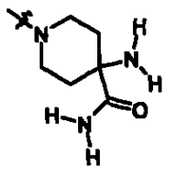
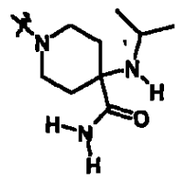
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-79	2,4-dichlorophenyl	-H		495.9
7A-80	2-fluorophenyl	$-CH_3$		508.3
7A-81	2,4-dichlorophenyl	-H		530.1
7A-82	2,4-dichlorophenyl	-H		544.1
7A-83	2,4-dichlorophenyl	-H		558.1
7A-84	2-fluorophenyl	-H		480.2

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-85	2-fluorophenyl	-H		494.2
7A-86	2-fluorophenyl	-H		508.2
7A-87	2-chlorophenyl	-H		496.1
7A-88	2-chlorophenyl	-H		510.2
7A-89	2-chlorophenyl	-H		524.2
7A-90	2-chlorophenyl	-H		536.2

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)+
7A-91	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		514.1
7A-92	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		528.1
7A-93	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		542.1
7A-94	2,4-dichlorophenyl	-H		544.2
7A-95	2-fluorophenyl	-H		494.1
7A-96	2-chlorophenyl	-H		438.1
7A-97	2,4-dichlorophenyl	-H		570.1

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-98	2,4-dichlorophenyl	-H		584.1
7A-99	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		542.2
7A-100	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		554.2
7A-101	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		568.3
7A-102	2,4-dichlorophenyl	-H		598.2

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)+
7A-103	2-fluorophenyl	-H		548.3
7A-104	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		582.2
7A-105	4-chloro-2-fluorophenyl	-H		528.2
7A-106	2-chlorophenyl	-H		496.1
7A-107	2-chlorophenyl	-H		572.2

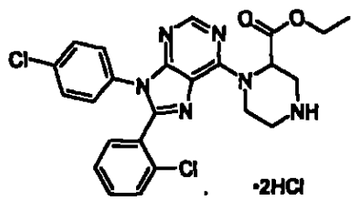
Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
7A-108	2-chlorophenyl	-H		482.2
7A-109	2-fluorophenyl	$-CH_3$		522.3

Example 8

Preparation of Intermediate 4-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1,3-dicarboxylic Acid 1-tert-Butyl Ester 3-Ethyl Ester (I-(8A-1)a):

6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (103 mg, 0.27 mmol), piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 3-ethyl ester (Chiu, C. K.-F. and Griffith, D. A., EP 1004583 A2; 156 mg, 0.60 mmol), and triethylamine (95 µl, 0.68 mmol) were combined in ethanol (1.5 ml) and heated at 60 °C until complete by TLC (3 days). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then purified on a Biotage™ Flash 12M column using 20 to 30% ethyl acetate in hexanes as eluant to afford title compound I-(8A-1)a (78 mg, 48%): +ESI MS (M+1) 597.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.298 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.48-7.25 (m, 7H), 5.60 (v br s, 1H), 4.67 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.23-4.05 (br m, 3H), 3.43-3.00 (br m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-2-carboxylic Acid Ethyl Ester, Hydrochloride Salt (8A-1):

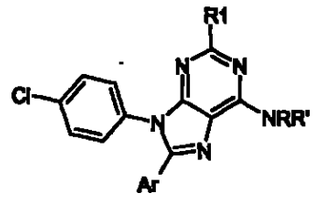


8A-1

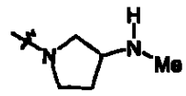
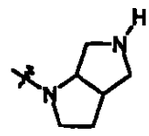
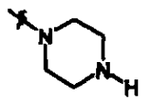
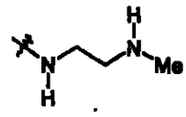
4-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-1,3-dicarboxylic acid *tert*-butyl ester 1-(8A-1)a was dissolved in 4 M HCl in dioxane (0.5 ml). After 30 minutes, the now heterogeneous reaction was concentrated under reduced pressure and then triturated from ether to afford title compound 8A-1 (38 mg, quantitative): +ESI MS (M+1) 497.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51-7.30 (m, 7H), 4.35-4.15 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.73-3.47 (m, 5 H), 3.40-3.30 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

The compounds listed in Table 6 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 8A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated as their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 6

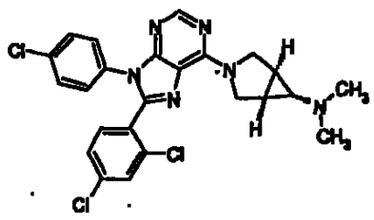


Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
8A-2	2,4-dichlorophenyl	-H		473.3
8A-3	2,4-dichlorophenyl	-H		471.2
8A-4	2,4-dichlorophenyl	-H		485.3
8A-5	2,4-dichlorophenyl	-H		459.3
8A-6	2,4-dichlorophenyl	-H		447.3

Example 9

Preparation of (3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-dimethylamine (9A-1):

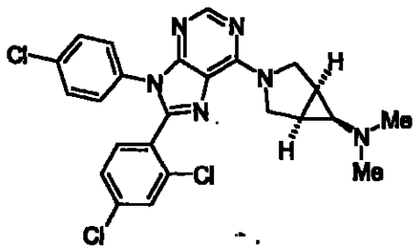


9A-1

3-[9-(4-Chloro-phenyl)-8-(2,4-dichloro-phenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine hydrochloride 14A-5 (20 mg, 0.039 mmol), paraformaldehyde (40 mg), methanol (0.75 ml) and acetic acid

(13 µl, 0.22 mmol) were combined and stirred at room temperature for 30 minutes. Sodium cyanoborohydride (5 mg, 0.074 mmol) was added at this time and the reaction mixture stirred for 4 days at room temperature. The reaction mixture was diluted with saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified *via* TLC preparative plate using 7:3:0.1 hexanes/diethylamine/ methanol as the solvent to afford title compound 9A-1. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 9A-1: +ESI MS (M+1) 499.2.

Preparation of {3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6β)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}-dimethylamine (9A-2):

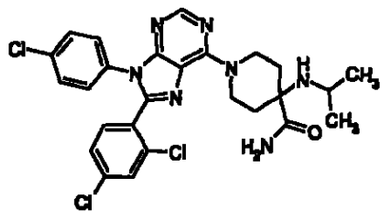


9A-2

{3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6β)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}-dimethylamine was prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 9A-1. The compound was converted to the corresponding hydrochloride salt for testing: +ESI MS (M+1) = 499.2

Example 10

Preparation of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (10A-1):

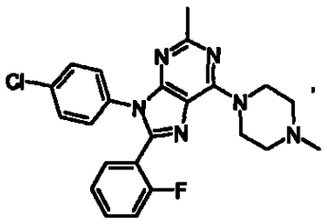


10A-1

6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine l-(1A-1)d (300 mg, 0.58 mmol) and 4-isopropylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide (101 mg, 0.548 mmol) were suspended in ethanol/methylene chloride (3 ml/1 ml). Triethylamine (0.16 ml, 1.1 mmol) was added to the suspension and the mixture heated to 60 °C until the TLC determined complete (3 h). The reaction mixture was partitioned between saturated $NaHCO_3$ solution and methylene chloride. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. The pure free base was isolated by silica gel chromatography using 2-4% methanol/methylene chloride as the gradient eluant to afford title compound 10A-1. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 10A-1 as a tan solid (115 mg, 38%): +ESI MS (M+1) 558.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (v br m, 2H), 3.87 (br m, 2H), 3.59 (septuplet, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.68 (br d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 2.16 (ddd, J = 14.5, 10.4, 4.1 Hz, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

Example 11

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-2-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-9H-purine (11A-1):

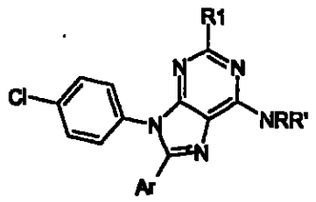


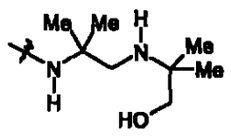
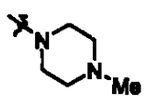
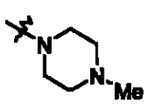
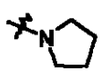
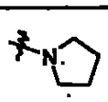
11A-1

A solution of 1-methylpiperazine (200 µl) in ethanol (0.8 ml) was added to 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-2-methyl-9H-purine I-(11A-1)c (24 mg, 0.06 mmol) and placed on a 60 °C shaker apparatus for 30 minutes. The reaction was loaded directly onto a TLC preparative plate for purification using 10% methanol/ethyl acetate as the solvent to obtain the desired title compound 11A-1: +ESI MS (M+1) 465. A solution of the material in methylene chloride/methanol was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 11A-1 (35 mg, quantitative): +ESI MS (M+1) 437.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.25 (br m, 7H), 7.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.80 (br s, 2H), 3.74 (br s, 4H), 3.36 (br s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

The compounds listed in Table 8 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 11A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

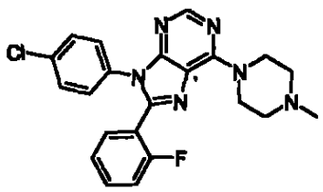
Table 8



Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
11A-2	2-chlorophenyl	-H		499.1
11A-3	2-fluorophenyl	$-CH_2C(CH_3)_3$		493.4
11A-4	2-fluorophenyl	$-CH(CH_3)_2$		465.3
11A-5	2-fluorophenyl	$-CH_2CH_2CH_3$		436.3
11A-6	2-fluorophenyl	$-CH(CH_3)_2$		436.3
11A-7	2-fluorophenyl	$-CH_2C(CH_3)_3$		464.3
11A-8	2-fluorophenyl	$-CH_3$		408.2

Example 12

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-9H-purine (12A-1):

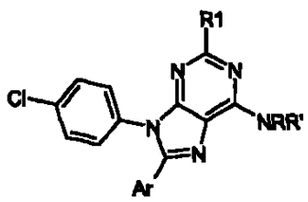


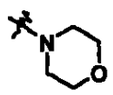
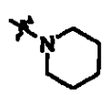
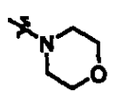
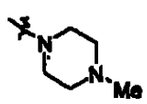
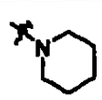
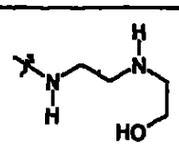
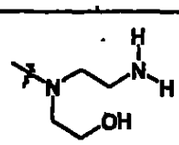
12A-1

A mixture of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purine (prepared analogous to I-(7A-80)c; 25 mg, 0.07 mmol) and 1-methyl-piperazine (200 µl) in ethanol (1 ml) were stirred overnight at room temperature. The precipitated title compound 12A-1 was collected by filtration and rinsed with ether (15 mg, 51%): +ESI MS (M+1) 410; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.27 (s, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.34 (br m, 4H), 2.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H). A solution of the material in methylene chloride/methanol was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 12A-1.

The compounds listed in Table 9 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 12A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

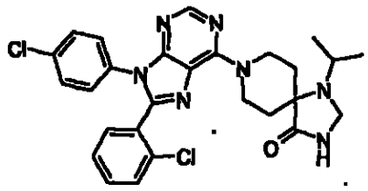
Table 9



Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
12A-2	2-fluorophenyl	-H		410.2
12A-3	2-fluorophenyl	-H		408.1
12A-4	2-chlorophenyl	-H		426.1
12A-5	2-chlorophenyl	-H		439.1
12A-6	2-chlorophenyl	-H		424.1
12A-7	2-chlorophenyl	-H		443.1
12A-8	2-chlorophenyl	-H		443.1

Example 13

Preparation of 8-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one (13A-1):



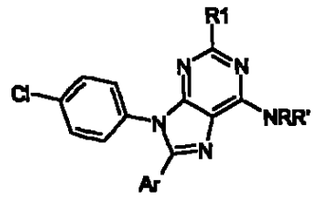
13A-1

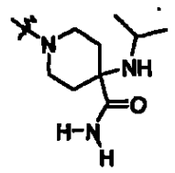
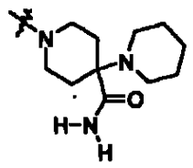
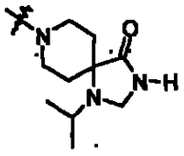
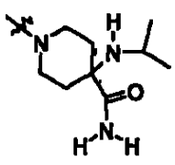
A mixture of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine (4A-7)c (19 mg, 0.052 mmol), 1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one (Janssen, P. A. J., US 3238216; 20mg, 0.10 mmol) and triethylamine (11 µl) in ethanol (1 ml) was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 3% methanol in methylene chloride as eluant to afford title compound 13A-1 (25 mg): +ESI MS (M+1) 536.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.25 (v br s, 4H), 3.15 (septuplet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). A solution of the material in methylene chloride/ methanol was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 13A-1 (23 mg, 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 5H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.20 (v br s), 3.94 (septuplet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

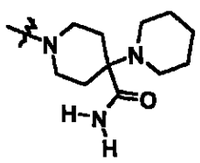
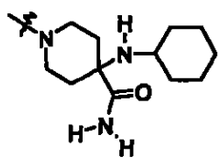
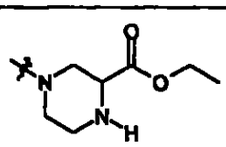
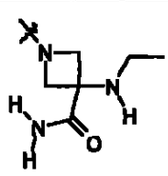
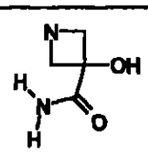
The compounds listed in Table 10 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 13A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated

initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 10



Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS (M+H)$^+$
13A-2	2-fluorophenyl	-H		508.3
13A-3	2-fluorophenyl	-H		534.3
13A-4	2-fluorophenyl	-H		520.3
13A-5	2-chlorophenyl	-H		524.3

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
13A-6	2-chlorophenyl	-H		550.3
13A-7	2-chlorophenyl	-H		564.2
13A-8	2-chlorophenyl	-H		497.1
13A-9	2-chlorophenyl	-H		482.4
13A-10	2-chlorophenyl	-H		455.3

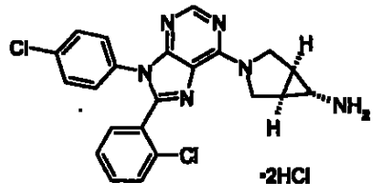
Example 14

Preparation of Intermediate (3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-carbamic Acid tert-Butyl Ester (I-(14A-1)a):

6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (83 mg, 0.22 mmol), (3-(1α,5α,6β)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (prepared using the procedures described in Brighty, Katherine E., US Patent No. 5,164,402; 87 mg, 0.44 mmol), and

triethylamine (46 µl, 0.33 mmol) were combined in ethanol (1 ml) and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 3% methanol in methylene chloride as eluant to afford title compound I-(14A-1)a (117 mg, 99%): +APCI MS (M+1) 537.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.89 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H).

Preparation of 3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-ylamine, Hydrochloride Salt (14A-1):



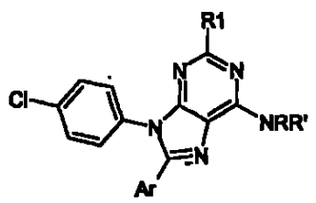
14A-1

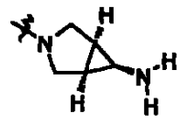
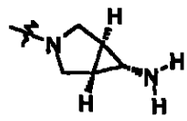
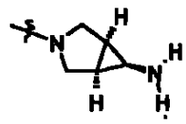
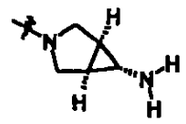
{3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1α,5α,6α)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl}-carbamic acid *tert*-butyl ester I-(14A-1)a was dissolved in methanol (1 ml) and to the mixture was added 4 M HCl in dioxane (1 ml). The reaction mixture was stirred 5 hours and then concentrated and triturated in ether to afford title compound 14A-1 (112 mg, quantitative): +ESI MS (M+1) 437.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.37 (br s, 2H).

The compounds listed in Table 11 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 14A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed

above for other intermediates. The compounds listed below were isolated as their corresponding hydrochloride salt for testing.

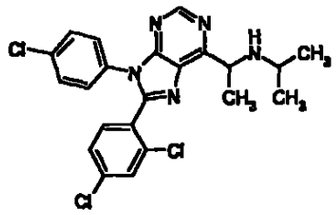
Table 11



Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
14A-2	2-chlorophenyl	-H		437.1
14A-3	2-fluorophenyl	-H		421.1
14A-4	2-fluorophenyl	-H		421.1
14A-5	2,4-dichlorophenyl	-H		471.3

Example 15

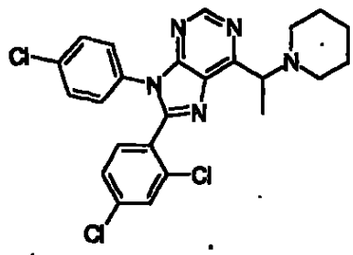
Preparation of {1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophonyl)-9H-purin-6-yl]-ethyl}-isopropylamine (15A-1):



15A-1

A solution of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-ethanone 1-(15A-1)a (16 mg, 0.038 mmol) and isopropylamine (6.5 µl, 0.076 mmol) in methylene chloride (0.3 ml) was stirred at room temperature and to it was added titanium(IV) isopropoxide (34 µl, 0.114 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 hours and then methanol (0.5 ml) was added followed by sodium borohydride (5 mg). When the reaction was shown to be complete by LC/MS it was purified by TLC preparative plate using 10% methanol/ methylene chloride with 1% ammonium hydroxide as the solvent to obtain title compound 15A-1. A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 15A-1 (5.9 mg): +ESI MS (M+1) 460.5; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.08 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.45 (septuplet, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41, (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(1-piperidin-1-yl-ethyl)-9H-purine (15A-2):

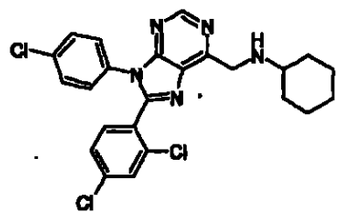


15A-2

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(1-piperidin-1-yl-ethyl)-9H-purine was prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 15A-1. The compound was converted to the corresponding hydrochloride salt for testing: +ESI MS (M+1) = 486.5

Example 16

Preparation of [9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-ylmethyl]-cyclohexylamine (16A-1):



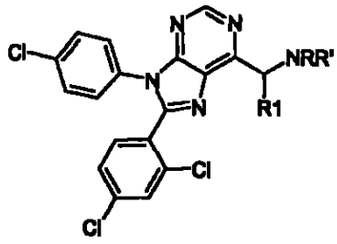
16A-1

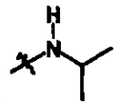
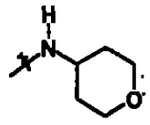
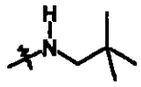
C-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-methylamine I-(16A-1)b (19 mg, 0.047 mmol) was dissolved in methanol (1 ml) and to it was added cyclohexanone (1 drop) and acetic acid (1 drop). The reaction mixture was stirred at room temperature for 0.5 hour. and then sodium cyanoborohydride was added (5 mg) and the stirring continued until the reaction was complete (2 hours). The reaction mixture was concentrated and the residue diluted with saturated $NaHCO_3$ solution and extracted into ethyl acetate. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and 5% methanol in ethyl acetate as the solvent to give title compound 16A-1. The residue was dissolved in methylene chloride and treated with 2M HCl/ether to form the desired HCl salt. Ether was added to the reaction mixture to precipitate the product. The excess ether was decanted and the crystals pumped to dryness on high vacuum to afford the hydrochloride salt of compound 16A-1 (6.8 mg, 30%): +ESI MS (M+1) 486.6; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8

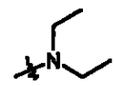
Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.35 (m 1H), 2.28 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.96 (br d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.78 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.60-1.20 (m, 5H).

The compounds listed in Table 13 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 16A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 13

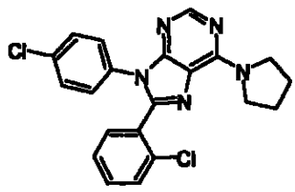


Ex. No.	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
16A-2	-H		446.5
16A-3	-H		488.5
16A-4	-H		474.6

Ex. No.	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
16A-5	-H		460.5

Example 17

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-6-pyrrolidin-1-yl-9H-purine (17A-1):

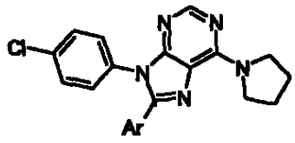


17A-1

N-4-(4-Chlorophenyl)-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidine-4,5-diamine 1-(17A-1)a (25 mg, 0.086 mmol) and 2-chlorobenzoic acid ethyl ester (31 mg, 0.17 mmol) were combined in polyphosphoric acid (1 ml) and heated to 150 °C until completion (2 hours). The reaction mixture was diluted with water, made basic with 6M NaOH solution and then extracted with methylene chloride. The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. The crude material was purified by preparative TLC using 2 passes of 20% ethyl acetate in methylene chloride as solvent to give title compound 17A-1 (11 mg, 32%): +ESI MS (M+1) 410.5; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (br s, 2H), 3.88 (br s, 2H), 2.15-2.00 (br m, 4H). A solution of the material in methylene chloride was treated with excess 1 N HCl in diethyl ether, stirred, evaporated to dryness, and then triturated in diethyl ether to afford the hydrochloride salt of compound 17A-1 (12 mg, quantitative): +ESI MS (M+1) 410.5.

The compounds listed in Table 14 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 17A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

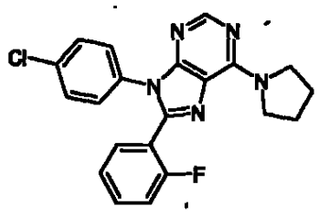
Table 14



Example No.	Ar	MS $(M+H)^+$
17A-2	3-chlorophenyl	410.5
17A-3	4-chlorophenyl	410.5

Example 18

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-6-pyrrolidin-1-yl-9H-purine (18A-1):



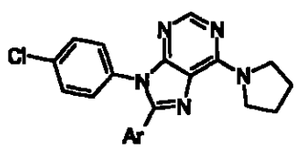
18A-1

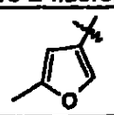
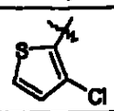
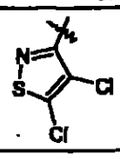
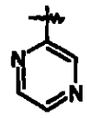
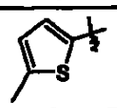
2-Fluorobenzoic acid (22 mg, 0.15 mmol) and N4-(4-chlorophenyl)-6-pyrrolidin-1-yl-pyrimidine-4,5-diamine [-(17A-1)a (30 mg, 0.10 mmol) were dissolved in dioxane (0.7 ml) and 50% propanephosphoric acid cyclic anhydride in ethyl acetate (0.3 ml). The resulting mixture was shaken at 95

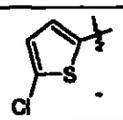
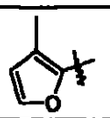
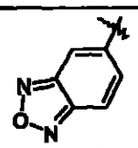
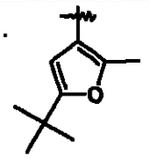
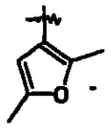
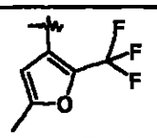
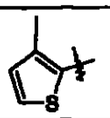
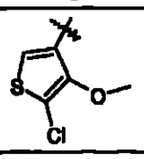
°C for 48 h. The reaction was cooled and diluted up to a volume of 1.8 ml with water for purification. The purification of the crude mixture was accomplished by reverse phase preparative Gilson 215 HPLC with the Hewlett Packard Series 1100MSD, and G1315A DAD using a Luna 5 micron C8(2) 250*21.2 mm Phenomenex column. The gradient eluant used was 0.1% formic acid in water (A) and acetonitrile (B) with trifluoroacetic acid as a buffer: 0.04 min.-80% A, 20%B; 20 min.-20%A, 80%B; 25 min.-100%B. The fractions with the desired compound were combined and evaporated to dryness to give title compound 18A-1. The residue was dissolved in methanol (1.5 ml) and treated with 4M HCl/dioxane (0.2 ml). The resulting mixture was shaken at 40 °C for 1 h then dried in a flow of nitrogen at 30 °C over 18 hours to obtain the hydrochloride salt of compound as a solid 18A-1 (4.2 mg, 10%): +ESI MS (M+1) 394.3; ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.24 (br s, 4H).

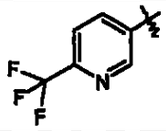
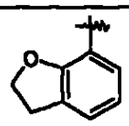
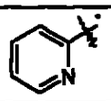
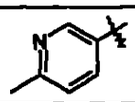
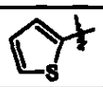
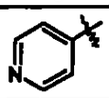
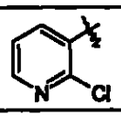
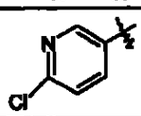
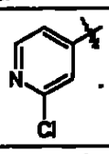
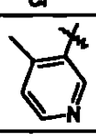
The compounds listed in Table 15 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 18A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 15



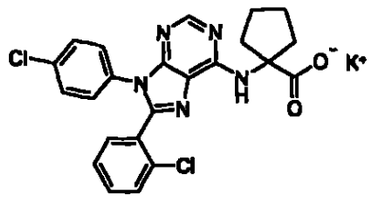
Example No.	Ar	MS $(M+H)^+$
18A-2	2-cyanophenyl	401.2
18A-3	3-cyanophenyl	401.2
18A-4	3-fluorophenyl	394.2
18A-5	2,4-dimethoxy phenyl	436.2
18A-6	4-trifluoromethylphenyl	444.2
18A-7	4-chloro-2-methoxyphenyl	440.2
18A-8	2-ethoxyphenyl	420.2
18A-9	3,4-difluorophenyl	412.2
18A-10	3-methoxyphenyl	406.2
18A-11	4-isopropoxyphenyl	434.2
18A-12	2-methoxyphenyl	406.2
18A-13	3-chloro-4-fluorophenyl	428.0
18A-14	3-fluoro-2-methylphenyl	408.2
18A-15	4-difluoromethoxyphenyl	442.2
18A-16	4-chloro-2-fluorophenyl	428.0
18A-17	3-difluoromethoxyphenyl	442.2
18A-18	phenyl	376.2
18A-19	2,3-difluorophenyl	412.2
18A-20	2,4-difluorophenyl	412.2
18A-21	2-chloro-4-fluorophenyl	428.0
18A-22	3-chloro-2-fluorophenyl	428.0
18A-23		380.4
18A-24		416.4
18A-25		451.4
18A-26		378.9
18A-27		396.7

Example No.	Ar	MS (M+H)$^+$
18A-28		416.7
18A-29		380.9
18A-30		382.0
18A-31		418.2
18A-32		436.2
18A-33		394.2
18A-34		448.2
18A-35		396.2
18A-36		446.0

Example No.	Ar	MS $(M+H)^+$
18A-37		445.2
18A-38		418.2
18A-39		377.2
18A-40		391.2
18A-41		382.0
18A-42		377.2
18A-43		411.0
18A-44		411.0
18A-45		411.0
18A-46		391.2

Example 19

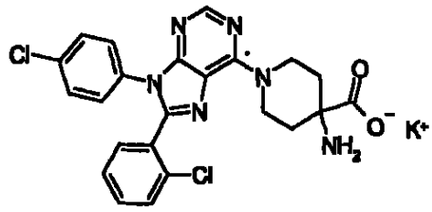
Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-ylamino]-cyclopentanecarboxylic Acid, Potassium Salt (19A-1):



19A-1

1-Aminocyclopentanecarboxylic acid (36 mg, 0.28 mmol) and Na_2SO_4 (15 mg, 0.14 mmol) were combined in water (1 ml). 6-Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (57.5 mg, 0.137 mmol) was added to the reaction mixture and heated to reflux overnight. The reaction mixture was diluted with 1M HCl and the resulting solids were collected by filtration and dried under high vacuum to give 2:1 product to starting purine (49 mg). The residue was dissolved in methylene chloride (1.5ml) and treated with potassium trimethylsilanolate (21 mg). Ether was added to the slowly stirring reaction mixture and a precipitate was formed. The solids were isolated by filtration, washed with 1:1 methylene chloride/ether, and dried under high vacuum to afford title compound 19A-1 (28 mg, 44%): +ESI MS (M+1) 468.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.42-2.33 (br m, 2H), 2.26-2.17 (br m, 2H), 1.87 (br s, 4H).

Preparation of 4-Amino-1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidine-4-carboxylic Acid, Potassium Salt (19A-2):



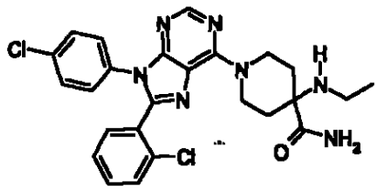
19A-2

4-Amino-1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidine-4-carboxylic acid was prepared using procedures analogous to

those described above for the synthesis of Compound 19A-1. +ESI MS (M+1) = 483.1

Example 20

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Amide (20A-1):



20A-1

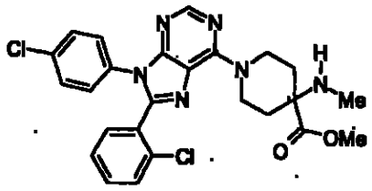
To a pale orange solution of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (1.00 g, 2.66 mmol) in acetone (13 ml) at room temperature was added triethylamine (410 µl, 2.94 mmol). A solution of 4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid amide I-(7A-80)f in water (1.5 ml) was then added to give a clear yellow reaction solution. After stirring at room temperature for 3 days the cloudy white reaction mixture was diluted with water (11 ml). After stirring 1 hour at room temperature followed by 1 hour at 0 °C, the precipitate was collected on a sintered glass funnel and rinsed with cold 1:1, acetone: H_2O. The solid was dried, *in vacuo*, to give title compound 20A-1 as a colorless solid (1.22 g, 90%): +ESI MS (M+1) 510.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.24 (br s, 2H), 2.51 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H) 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

The above solid (1.00 g, 1.96 mmol) was suspended in isopropanol (16 ml) followed by addition of THF (6 ml) to give a clear solution. While at room temperature, aqueous 2 M HCl (1.3 ml, 2.6 mmol) was added over 1 minute and then stirred at room temperature for 1 hour, followed by heating to reflux and stirring for 16 hours. After cooling, the mixture was stirred in an ice bath 2 hours. The colorless precipitate was collected on a sintered glass

funnel and rinsed with cold 95:5 isopropanol: H_2O, further dried, *in vacuo*, to afford 20A-1 a colorless solid (0.86 g, 79%). A portion of this material (0.81 g, 1.48 mmol) was suspended in 15 ml of 95:5 isopropanol: H_2O, then heated to reflux and stirred for 17 hr. The suspension was cooled to room temperature, stirred for 2 hours, then collected on a medium sintered glass funnel and rinsed with room temperature 95:5 isopropanol: H_2O. After further drying, *in vacuo*, the hydrochloride salt of compound 20A-1 was obtained as a colorless solid (0.72 g, 89%): +ESI MS (M+1) 510.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.78 (br s, 2H), 4.22 (br s, 2H), 3.07 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). The benzenesulfonate and methanesulfonate salts of 20A-1 were prepared in an analogous fashion.

Example 21

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Methyl Ester (21A-1):

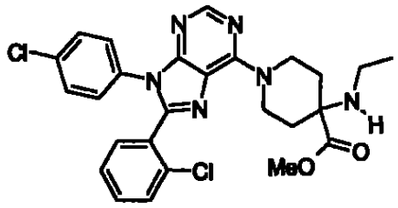


21A-1

1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide 7A-87 (Example 164; 53 mg, 0.093 mmol) and Amberlyst 15 (0.8 g) in methanol (5 ml) was sealed in a tube and then heated to 60 °C for 20 h. The resin was removed by filtration and washed with 2:1 methanol/triethylamine and then 10% NH_4OH in methanol. The combined organic layers were concentrated and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 0-2-4% methanol in methylene chloride as eluant to give title compound 21A-1 as a light brown solid (26 mg, 55%): +ESI MS (M+1) 511.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, *J*

= 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (v br s, 1H), 4.65 (v br s, 2H), 4.13 (v br s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (ddd, *J* = 13.7, 9.6, 3.7 Hz, 2H), 1.79 (dt, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 2H).

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic Acid Methyl Ester (21A-2):

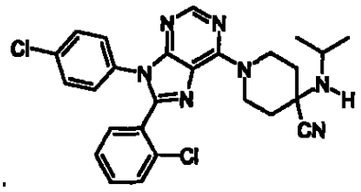


21A-2

1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carboxylic acid methyl ester was prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 21A-1. +APCI MS (M+1) = 525.3

Example 22

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carbonitrile (22A-1):

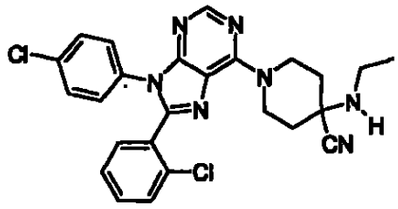


22A-1

A suspension of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidin-4-one 7A-96 (48 mg, 0.11 mmol) in methanol (0.4 ml) was cooled to 0 °C and then treated with 2-propylamine (15 µl, 0.15 mmol) and then concentrated aqueous HCl. After stirring 5 minutes, a solution of sodium cyanide (8.1 mg, 0.16 mmol) in water (0.4 ml) was added; the

heterogeneous reaction was warmed to room temperature and then allowed to stir overnight. Tetrahydrofuran (0.4 ml) was then added to solubilize all reactants. Additional sodium cyanide (8 mg, 0.16 mmol) and 2-propylamine (3 drops) were added and stirred overnight. The reaction was filtered and then concentrated under reduced pressure to give title compound 22A-1 (27 mg, 48%) as a colorless solid: +ESI MS (M+1) 506.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.32 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.50 (v br s, 2H), 3.88 (v br s, 2H), 3.18 (septuplet, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.82 (ddd, *J* = 13.3, 10.4, 3.7 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carbonitrile (22A-2):

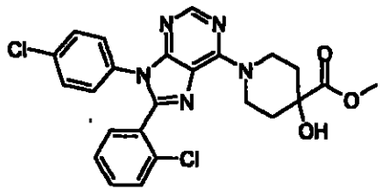


22A-2

1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylamino-piperidine-4-carbonitrile was prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 22A-1. +ESI MS (M+1) = 492.1

Example 23

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-hydroxypiperidine-4-carboxylic Acid Methyl Ester (23A-1):

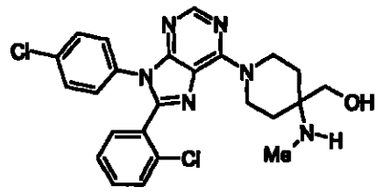


23A-1

Chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (59 mg, 0.16 mmol) and 4-hydroxy-piperidine-4-carboxylic acid (22 mg, 0.14 mmol) were coupled by the general method of Example 19. The crude product (ESI MS (M+1) 484) was dissolved in 1:1 methanol/ benzene (0.6 ml) and then treated with trimethylsilyldiazomethane (2 M in hexanes, 0.17 ml, 0.34 mmol). After stirring for 1 hour the reaction was concentrated under a stream of nitrogen and then purified by preparative TLC using 4% methanol in methylene chloride to give title compound 23A-1 (31 mg, 44%). An ether/methylene chloride solution of the material was treated with excess 1 M HCl in ether, concentrated under a stream of nitrogen, and then triturated from ether to give the hydrochloride salt of compound 23A-1 (27 mg, 36% overall) as a light tan solid: +ESI MS (M+1) 498.1; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.90 (v br s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.25 (td, J = 13.1, 4.1 Hz, 2H), 1.97 (br d, J = 12.4 Hz, 2H).

Example 24

Preparation of {1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidin-4-yl}-methanol (24A-1):

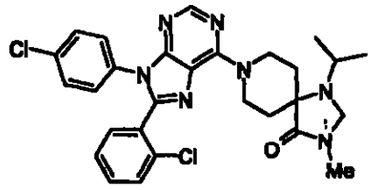


24A-1

A solution of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid methyl ester 21A-1 (91 mg, 0.18 mmol) in tetrahydrofuran (1.5 ml) at 0 °C was treated with diisobutyl aluminum hydride (1 M in tetrahydrofuran, 0.94 ml) and then warmed to room temperature and allowed to stir overnight. The mixture was quenched with 0.6 M NaOH (25 ml), extracted with ethyl acetate, dried (Na_2SO_4), concentrated (80 mg), and then purified on a Biotage™ Flash 12M column using 5-10% methanol and 0.5% NH_4OH in methylene chloride as eluant to give title compound 24A-1 (48 mg, 55%): +ESI MS (M+1) 483.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (v br s, 2H), 3.98 (br s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (dt, J = 14.1, 4.6 Hz, 2H), 1.62 (ddd, J = 14.1, 9.6, 4.2 Hz, 2H).

Example 25

Preparation of 8-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-3-methyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one Hydrochloride Salt (25A-1):



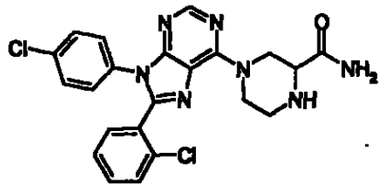
25A-1

A suspension of 8-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one 13A-1 (86 mg, 0.16 mmol) and methyl iodide (2 M in MTBE, 16 µl) in 1:1 tetrahydrofuran/ dimethylformamide (2 ml) was treated with sodium hydride (60% dispersion in oil, 12 mg, 0.3 mmol). After stirring for 2 hours, the mixture was extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with ethyl acetate, dried (Na_2SO_4), concentrated (123 mg), and then purified by flash chromatography

using 4% methanol to give title compound 25A-1 as an oil (87 mg, quantitative). A methylene chloride solution of the material was treated with excess 1 M HCl in ether, concentrated under a stream of nitrogen, and then triturated from ether to give the hydrochloride salt of compound 25A-1 (82 mg, 82% overall) as a colorless solid: +ESI MS (M+1) 550.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.28 (br s, 4H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

Example 26

Preparation of 4-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-2-carboxylic Acid amide (26A-1):

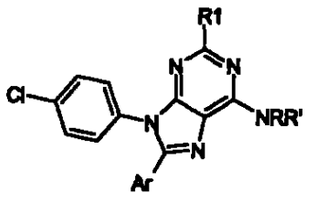


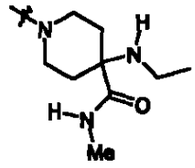
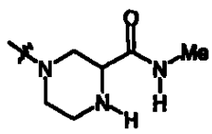
26A-1

To a 0 °C solution of 4-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-2-carboxylic acid ethyl ester 13A-9 (32 mg, 0.064 mmol) in methanol (4 ml) was bubbled NH_3 at a moderate rate for 15 minutes. The vessel was sealed, warmed to room temperature and allowed to stir for 4 days. The mixture was concentrated under reduced pressure (123 mg), and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 3-6% methanol in methylene chloride as eluant to give title compound 26A-1 (30 mg, quantitative). A methylene chloride solution of the material was treated with excess 1 M HCl in ether, concentrated under a stream of nitrogen, and then triturated from ether to give the hydrochloride salt of compound 26A-1 as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 468.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.53-7.36 (m, 5H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.52 (br d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.63 (dt, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H).

The compounds listed in Table 18 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 26A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

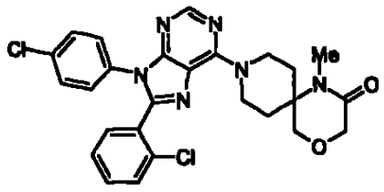
Table 18



Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
26A-2	2-chlorophenyl	-H		524
26A-3	2-chlorophenyl	-H		482

Example 27

Preparation of 9-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-methyl-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-one (27A-1):

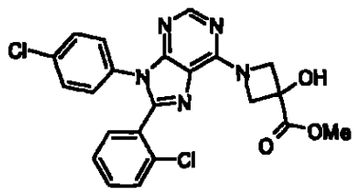


27A-1

To a 0 °C solution of {1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidin-4-yl}-methanol 24A-1 (44 mg, 0.091 mmol) and triethylamine in methylene chloride (1 ml) was added 2-chloro-acetylchloride, dropwise, and the reaction was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The mixture was then diluted to 3 ml with methylene chloride, 50% aqueous NaOH (0.6 ml) was added, and stirring was continued overnight. The reaction was extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate with methylene chloride, dried (Na_2SO_4), concentrated (123 mg), concentrated under reduced pressure (123 mg), and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 2.5-10% methanol in methylene chloride with 0.5% NH_4OH as eluant to give title compound 27A-1 (15 mg, 32%). A methylene chloride solution of the material was treated with excess 1 M HCl in ether, concentrated under a stream of nitrogen, and then triturated from ether to give the hydrochloride salt of compound 27A-1 as an off-white solid: +ESI MS (M+1) 523.3; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (v br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.19 (br m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.14 (td, J = 13.3, 5.4 Hz, 2H), 1.88 (br d, J = 14.5 Hz, 2H).

Example 28

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-hydroxyazetidine-3-carboxylic Acid Methyl Ester (28A-1):

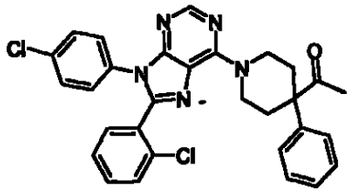


28A-1

To a 0 °C solution of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-hydroxyazetidine-3-carboxylic acid amide 13A-10 (83 mg, 0.18 mmol) in methanol (2 ml) was added HCl (1 M in ether, 0.27 ml). After 15 minutes, the reaction was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by Chromatotron using 30:1:0.05 to 20:1:0.1 methylene chloride/methanol/NH_4OH as the eluant (14 mg, 17%): +ESI MS (M+1) 470.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 5H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

Example 29

Preparation of 1-[1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-phenylpiperidin-4-yl)-ethanone (29A-1):



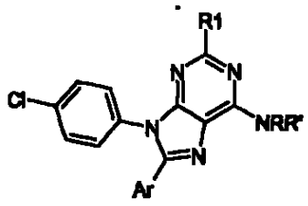
29A-1

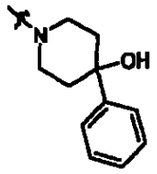
To a solution of 6-chloro-9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purine I-(4A-7)c (68 mg, 0.18 mmol) in 1:1 methylene chloride/ethanol (2 ml) was added 1-(4-phenylpiperidin-4-yl)-ethanone (48 mg, 0.2 mmol) and triethylamine (70 µl, 0.5 mmol). The mixture was stirred overnight, concentrated under reduced pressure, and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 5-10% methanol in methylene chloride as eluant to give title compound 29A-1 (77 mg, 78%).

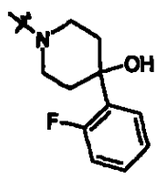
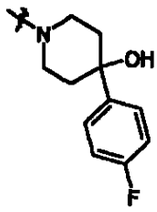
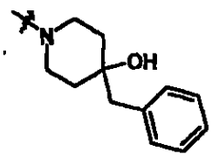
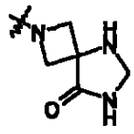
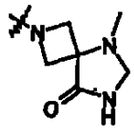
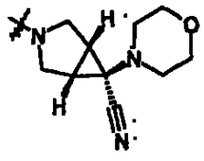
A 1:1 methanol/methylene chloride solution of the material was treated with excess 1 M HCl in ether, concentrated under a stream of nitrogen, and then triturated from ether to give the hydrochloride salt of compound 29A-1 (77 mg): +ESI MS (M+1) 542.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1h), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 9H), 7.34-7.29 (m, 3H), 2.70 (br m, 2H), 1.98 (br m, 2H).

The compounds listed in Table 19 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 29A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates. The compounds listed below were isolated initially as the free base and then generally converted to their corresponding hydrochloride salt for testing.

Table 19

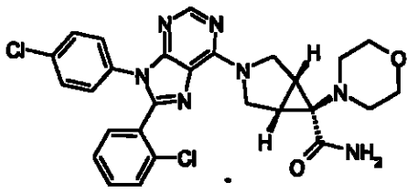


Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
29A-2	2-chlorophenyl	-H		516

Ex. No.	Ar	R1	-NRR'	MS $(M+H)^+$
29A-3	2-chlorophenyl	-H		534
29A-4	2-chlorophenyl	-H		534
29A-5	2-chlorophenyl	-H		530
29A-6	2-chlorophenyl	H		466.1
29A-7	2-chlorophenyl	H		480.1
29A-8	2-chlorophenyl	H		532.4

Example 30

Preparation of 3-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-6-morpholin-4-yl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic Acid Amide (30A-1):

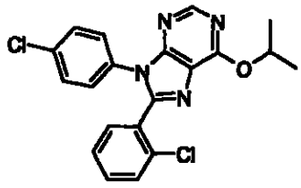


30A-1

A mixture of 3-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-6-morpholin-4-yl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile 29A-8 (28 mg, 0.052 mmol) in concentrated H_2SO_4 (0.6 ml) was heated at 200 °C for two hours. After the reaction mixture was allowed to cool to room temperature and stir overnight, it was cooled in an ice bath and then carefully quenched with 5 M aqueous NaOH to pH 11. The mixture was extracted with ethyl acetate and then the combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated, *in vacuo*. The residue was purified on a Biotage™ Flash 12S column using 0-6% methanol in methylene chloride as eluant to give, after trituration from methylene chloride/hexanes, title compound 30A-1 (24 mg, 83%): +ESI MS (M+1) 550.4; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.27 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.97 (br d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 5H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.01 (br s, 1H), 1.96 (br s, 1H).

Example 31

Preparation of 9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-6-isopropoxy-9H-purine (31A-1):

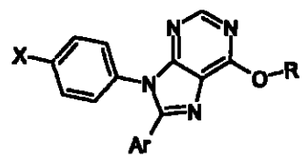


31A-1

9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-ol (I-(4A-7)b; 50 mg, 0.14 mmol), 2-iodopropane (26 mg, 0.15 mmol), and cesium carbonate (50 mg, 0.15 mmol) were combined in dimethylformamide (0.7 ml) and stirred overnight. Additional 2-iodopropane (13 mg, 0.76 mmol), and cesium carbonate (25 mg, 0.76 mmol) were added and stirred an addional day. The reaction mixture was diluted with ethyl ether and then washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried (Na_2SO_4), evaporated to dryness, and then purified on a Biotage™ Flash 12S column using 0-70% ethyl acetate in hexanes as eluant to afford title compound 31A-1 (34 mg, 56%); ^{1}H NMR: +ESI MS (M+1) 399.4; (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.51 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.71 (septuplet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

The compounds listed in Table 1 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of Compound 31A-1 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared in a manner analogous to routes decribed above for other intermediates.

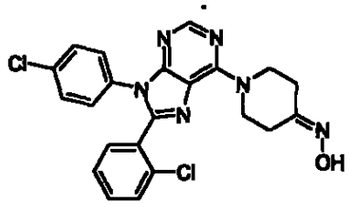
Table 20



Example No.	Ar	X	-OR	MS $(M+H)^+$
31A-2	2-chlorophenyl	CF_3	-OEt	419.2
31A-3	4-chlorophenyl	CF_3	-OEt	419.2
31A-4	2-methylphenyl	CF_3	-OEt	399.3
31A-5	3-chlorophenyl	Cl	-OEt	385.2
31A-6	4-chlorophenyl	Cl	-OEt	385.2
31A-7	2-methylphenyl	Cl	-OEt	365.4
31A-8	2-chlorophenyl	CF_3	-OiPr	433.3
31A-9	4-chlorophenyl	CF_3	-OiPr	433.4
31A-10	2-methylphenyl	CF_3	-OiPr	413.4
31A-11	4-chlorophenyl	Cl	-OiPr	399.4
31A-12	2-methylphenyl	Cl	-OiPr	379.4
31A-13	2-chlorophenyl	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473.4
31A-14	3-chlorophenyl	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473.4
31A-15	4-chlorophenyl	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473.4
31A-16	2-methylphenyl	CF_3	$-OCH_2CF_3$	453.4
31A-17	3-chlorophenyl	Cl	$-OCH_2CF_3$	439.3
31A-18	2-methylphenyl	Cl	$-OCH_2CF_3$	419.1

Example 32

Preparation of 1-[9-(4-Chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidin-4-one oxime (32A-1):



32A-1

A mixture of 1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidin-4-one 7A-96 (75 mg, 0.17 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (11.9 mg, 0.17 mmol) in methanol (0.3 ml) was stirred overnight at room temperature. The reaction was then extracted from saturated aqueous sodium bicarbonate, the combined organic layers were dried (Na2SO4) and concentrated to afford title compound 32A-1 (75 mg, 97%) as a solid: +ESI MS (M+1) 453.4; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53-7.41 (m, 5H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.45-4.18 (v br s, 4H), 2.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H).

PHARMACOLOGICAL TESTING

The utility of the compounds of the present invention in the practice of the instant invention can be evidenced by activity in at least one of the protocols described hereinbelow. The following acronyms are used in the protocols described below.

BSA - bovine serum albumin

DMSO - dimethylsulfoxide

EDTA - ethylenediamine tetracetic acid

PBS – phosphate-buffered saline

EGTA - ethylene glycol-*bis*(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid

GDP - guanosine diphosphate

sc - subcutaneous

po - orally

ip - intraperitoneal

icv - intra cerebro ventricular

iv - intravenous

[^{3}H]SR141716A - radiolabeled N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide hydrochloride available from Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[^{3}H]CP-55940 - radiolabled 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol available from NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 - *N* -(piperidin-1-yl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide available from Tocris™, Ellisville, MO.

All of the compounds listed in the Example section above were tested in the CB-1 receptor binding assay below. The compounds provided a range of binding activities from 0.17 nM to 1μM with the exception of Example 19A-1 which had a binding activity of 2.8 nM and Example 19A-2 which demonstrated a binding activity of 1.2 nM. Those compounds having an activity <20 nM were then tested in the CB-1 GTPγ [^{35}S] Binding Assay and the CB-2 binding assay described below in the Biological Binding Assays section. Selected compounds were then tested *in vivo* using one or more of the functional assays described in the Biological Functional Assays section below.

In Vitro Biological Assays

Bioassay systems for determining the CB-1 and CB-2 binding properties and pharmacological activity of cannabinoid receptor ligands are described by Roger G. Pertwee in "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) and in WO 92/02640 (U.S. Application No. 07/564,075 filed August 8, 1990, incorporated herein by reference).

The following assays were designed to detect compounds that inhibit the binding of [^{3}H] SR141716A (selective radiolabeled CB-1 ligand) and [^{3}H]

5-(1,1-dimethylheptyl)-2-[5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)-cyclohexyl]-phenol ([^{3}H] CP-55940; radiolabeled CB-1/CB-2 ligand) to their respective receptors.

Rat CB-1 Receptor Binding Protocol

PelFreeze brains (available from Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) were cut up and placed in tissue preparation buffer (5 mM Tris HCl, pH = 7.4 and 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000 X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000 X G for 1 hour at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 nM Tris, pH = 7.4, 5 mM $MgCl_2$, and 1 mM EDTA) per brain used. A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [^{3}H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 µl were added to the plate. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and then 200 µl of rat brain tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 20 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Human CB-1 Receptor Binding Protocol

Human embryonic kidney 293 (HEK 293) cells transfected with the CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in homogenization buffer (10 mM EDTA, 10 mM EGTA, 10 mM Na Bicarbonate, protease inhibitors; pH = 7.4), and

homogenized with a Dounce Homogenizer. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 25,000X G for 20 minutes at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 10 ml of homogenization buffer and re-spun at 25,000X G for 20 minutes at 4 °C. The final pellet was re-suspended in 1ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM $MgCl_2$ and 1 mM EDTA). A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 20 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO and TME) and then 25 µl were added to a deep well polypropylene plate. [3H] SR141716A was diluted in a ligand buffer (0.5% BSA plus TME) and 25 µl were added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. In the morning the filters were counted on a Wallac Betaplate™ counter (available from PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

CB-2 Receptor Binding Protocol

Chinese hamster ovary-K1 (CHO-K1) cells transfected with CB-2 cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) were harvested in tissue preparation buffer (5 mM Tris-HCl buffer (pH = 7.4) containing 2 mM EDTA), polytroned at high speed and kept on ice for 15 minutes. The homogenate was then spun at 1,000X g for 5 minutes at 4 °C. The supernatant was recovered and centrifuged at 100,000X G for 1 hour at 4 °C. The pellet was then re-suspended in 25 ml of TME (25 mM Tris buffer (pH = 7.4) containing 5 mM $MgCl_2$ and 1 mM EDTA) per brain used. A protein assay was performed and 200 µl of tissue totaling 10 µg was added to the assay.

The test compounds were diluted in drug buffer (0.5% BSA, 10% DMSO, and 80.5% TME) and then 25 µl were added to the deep well

polypropylene plate. [3H] CP-55940 was diluted a ligand buffer (0.5% BSA and 99.5% TME) and then 25 µl were added to each well at a concentration of 1 nM. A BCA protein assay was used to determine the appropriate tissue concentration and 200 µl of the tissue at the appropriate concentration was added to the plate. The plates were covered and placed in an incubator at 30 °C for 60 minutes. At the end of the incubation period 250 µl of stop buffer (5% BSA plus TME) was added to the reaction plate. The plates were then harvested by Skatron format onto GF/B filtermats presoaked in BSA (5 mg/ml) plus TME. Each filter was washed twice. The filters were dried overnight. The filters were then counted on the Wallac Betaplate™ counter.

CB-1 GTPγ [^{35}S] Binding Assay

Membranes were prepared from CHO-K1 cells stably transfected with the human CB-1 receptor cDNA. Membranes were prepared from cells as described by Bass et al, in "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," Molecular Pharmacology, 50, 709-715 (1996). GTPγ [^{35}S] binding assays were performed in a 96 well FlashPlate™ format in duplicate using 100 pM GTPγ[^{35}S] and 10 µg membrane per well in assay buffer composed of 50 mM Tris HCl, pH 7.4, 3 mM $MgCl_2$, pH 7.4, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM EGTA, 100 mM NaCl, 30 µM GDP, 0.1% bovine serum albumin and the following protease inhibitors: 100 µg/ml bacitracin, 100 µg/ml benzamidine, 5 µg/ml aprotinin, 5 µg/ml leupeptin. The assay mix was then incubated with increasing concentrations of antagonist (10^{-10} M to 10^{-6} M) for 10 minutes and challenged with the cannabinoid agonist CP-55940 (10 µM). Assays were performed at 30 °C for one hour. The FlashPlates™ were then centrifuged at 2000Xg for 10 minutes. Stimulation of GTPγ[^{35}S] binding was then quantified using a Wallac Microbeta.EC_{50} calculations done using Prism™ by Graphpad.

Inverse agonism was measured in the absense of agonist.

CB-1 FLIPR-based Functional Assay Protocol

CHO-K1 cells co-transfected with the human CB-1 receptor cDNA (obtained from Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) and the promiscuous G-protein G16 were used for this assay. Cells were plated 48 hours in advance at 12500 cells per well on collagen coated 384 well black clear assay plates. Cells were incubated for one hour with 4 μM Fluo-4 AM (Molecular Probes) in DMEM (Gibco) containing 2.5 mM probenicid and pluronic acid (0.04%). The plates were then washed 3 times with HEPES-buffered saline (containing probenicid; 2.5 mM) to remove excess dye. After 20 min the plates were added to the FLIPR individually and fluorescence levels was continuously monitored over an 80 second period. Compound additions were made simultaneously to all 384 wells after 20 seconds of baseline. Assays were performed in triplicate and 6 point concentration-response curves generated. Antagonist compounds were subsequently challenged with 3 μM WIN 55,212-2 (agonist). Data were analyzed using Graph Pad Prism.

Detection of Inverse Agonists

The following cyclic-AMP assay protocol using intact cells was used to determine inverse agonist activity.

Cells were plated into a 96-well plate at a plating density of 10,000-14,000 cells per well at a concentration of 100 μl per well. The plates were incubated for 24 hours in a 37 °C incubator. The media was removed and media lacking serum (100 μl) was added. The plates were then incubated for 18 hours at 37 °C.

Serum free medium containing 1 mM IBMX was added to each well followed by 10 μl of test compound (1:10 stock solution (25 mM compound in DMSO) into 50% DMSO/PBS) diluted 10X in PBS with 0.1% BSA. After incubating for 20 minutes at 37 °C, 2 μM of Forskolin was added and then incubated for an additional 20 minutes at 37 °C. The media was removed, 100 μl of 0.01N HCl was added and then incubated for 20 minutes at room temperature. Cell lysate (75 μl) along with 25 μl of assay buffer (supplied in FlashPlate™ cAMP assay kit available from NEN Life Science Products

Boston, MA) into a Flashplate. cAMP standards and cAMP tracer were added following the kit's protocol. The flashplate was then incubated for 18 hours at 4 °C. The content of the wells were aspirated and counted in a Scintillation counter.

In Vivo Biological Assays

Cannabinoid agonists such as Δ^9-tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) and CP-55940 have been shown to affect four characteristic behaviors in mice, collectively known as the Tetrad. For a description of these behaviors see: Smith, P.B., et al. in "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." J. Pharmacol. Exp. Ther., 270(1), 219-227 (1994) and Wiley, J., et al. in "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," Eur. J. Pharmacol., 276(1-2), 49-54 (1995). Reversal of these activities in the Locomotor Activity, Catalepsy, Hypothermia, and Hot Plate assays described below provides a screen for *in vivo* activity of CB-1 antagonists.

All data is presented as % reversal from agonist alone using the following formula: (CP/agonist - vehicle/agonist)/(vehicle/vehicle - vehicle/agonist). Negative numbers indicate a potentiation of the agonist activity or non-antagonist activity. Positive numbers indicate a reversal of activity for that particular test.

Locomotor Activity

Male ICR mice (*n*=6; 17-19 g, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) were pre-treated with test compound (sc, po, ip, or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with CP-55940 (sc). Twenty-five minutes after the agonist injection, the mice were placed in clear acrylic cages (431.8 cm x 20.9 cm x 20.3 cm) containing clean wood shavings. The subjects were allowed to explore surroundings for a total of about 5 minutes and the activity was recorded by infrared motion detectors (available from Coulbourn Instruments™, Allentown, PA) that were placed on top of the cages. The data was computer collected and expressed as "movement units."

Catalepsy

Male ICR mice (n=6; 17-19 g upon arrival) were pre-treated with test compound (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, the mice were challenged with CP-55940 (sc). Ninety minutes post injection, the mice were placed on a 6.5 cm steel ring attached to a ring stand at a height of about 12 inches. The ring was mounted in a horizontal orientation and the mouse was suspended in the gap of the ring with fore- and hind-paws gripping the perimeter. The duration that the mouse remained completely motionless (except for respiratory movements) was recorded over a 3-minute period.

The data were presented as a percent immobility rating. The rating was calculated by dividing the number of seconds the mouse remains motionless by the total time of the observation period and multiplying the result by 100. A percent reversal from the agonist was then calculated.

Hypothermia

Male ICR mice (n=5; 17-19 g upon arrival) were pretreated with test compounds (sc, po, ip or icv). Fifteen minutes later, mice were challenged with the cannabinoid agonist CP-55940 (sc). Sixty-five minutes post agonist injection, rectal body temperatures were taken. This was done by inserting a small thermostat probe approximately 2- 2.5 cm into the rectum. Temperatures were recorded to the nearest tenth of a degree

Hot Plate

Male ICR mice (n=7; 17-19 g upon arrival) are pre-treated with test compounds (sc, po, ip or iv). Fifteen minutes later, mice were challenged with a cannabinoid agonist CP-55940 (sc). Forty-five minutes later, each mouse was tested for reversal of analgesia using a standard hot plate meter (Columbus Instruments). The hot plate was 10" x 10" x 0.75" with a surrounding clear acrylic wall. Latency to kick, lick or flick hindpaw or jump from the platform was recorded to the nearest tenth of a second. The timer was experimenter activated and each test had a 40 second cut off. Data were presented as a percent reversal of the agonist induced analgesia.

Food Intake

The following screen was used to evaluate the efficacy of test compounds for inhibiting food intake in Sprague-Dawley rats after an overnight fast.

Male Sprague-Dawley rats were obtained from Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). The rats were individually housed and fed powdered chow. They were maintained on a 12-hour light/dark cycle and received food and water *ad libitum*. The animals were acclimated to the vivarium for a period of one week before testing was conducted. Testing was completed during the light portion of the cycle.

To conduct the food intake efficacy screen, rats were transferred to individual test cages without food the afternoon prior to testing, and the rats were fasted overnight. After the overnight fast, rats were dosed the following morning with vehicle or test compounds. A known antagonist was dosed (3 mg/kg) as a positive control, and a control group received vehicle alone (no compound). The test compounds were dosed at ranges between 0.1 and 100 mg/kg depending upon the compound. The standard vehicle was 0.5% (w/v) methylcellulose in water and the standard route of administration was oral. However, different vehicles and routes of administration were used to accommodate various compounds when required. Food was provided to the rats 30 minutes after dosing and the Oxymax automated food intake system (Columbus Instruments, Columbus, Ohio) was started. Individual rat food intake was recorded continuously at 10-minute intervals for a period of two hours. When required, food intake was recorded manually using an electronic scale; food was weighed every 30 minutes after food was provided up to four hours after food was provided. Compound efficacy was determined by comparing the food intake pattern of compound-treated rats to vehicle and the standard positive control.

Alcohol Intake

The following protocol evaluates the effects of alcohol intake in alcohol preferring (P) female rats (bred at Indiana University) with an

extensive drinking history. The following references provide detailed descriptions of P rats: Li,T.-K., et al., "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" in Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McClearn C. E., Deitrich R. A. and Erwin V. G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L, et al., "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, New York, 537-544 (1977); and Lumeng, L, et al., "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats," Pharmacol. Biochem Behav., 16, 125-130 (1982).

Female rats were given 2 hours of access to alcohol (10% v/v and water, 2-bottle choice) daily at the onset of the dark cycle. The rats were maintained on a reverse cycle to facilitate experimenter interactions. The animals were initially assigned to four groups equated for alcohol intakes: Group 1 - vehicle (n =8); Group 2 –positive control (e.g., 5.6 mg/kg AM251; n = 8); Group 3 – low dose test compound (n = 8); and Group 4 – high dose of test compound (n = 8). Test compounds were generally mixed into a vehicle of 30% (w/v) β-cyclodextrin in distilled water at a volume of 1-2 ml/kg. Vehicle injections were given to all groups for the first two days of the experiment. This was followed by 2 days of drug injections (to the appropriate groups) and a final day of vehicle injections. On the drug injection days, drugs were given sc 30 minutes prior to a 2-hour alcohol access period. Alcohol intake for all animals was measured during the test period and a comparison was made between drug and vehicle-treated animals to determine effects of the compounds on alcohol drinking behavior.

Additional drinking studies were done utilizing female C57Bl/6 mice (Charles River). Several studies have shown that this strain of mice will readily consume alcohol with little to no manipulation required (Middaugh et al., "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le et al., "Alcohol

Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemisrty and Behavior, 47, 375-378, 1994).

For our purposes, upon arrival (17-19 g) mice were individually housed and given unlimited access to powdered rat chow, water and a 10 % (w/v) alcohol solution. After 2-3 weeks of unlimited access, water was restricted for 20 hours and alcohol was restricted to only 2 hours access daily. This was done in a manner that the access period was the last 2 hours of the dark part of the light cycle.

Once drinking behavior stabilized, testing commenced. Mice were considered stable when the average alcohol consumption for 3 days was ± 20% of the average for all 3 days. Day 1 of test consisted of all mice receiving vehicle injection (sc or ip). Thirty to 120 minutes post injection access was given to alcohol and water. Alcohol consumption for that day was calculated (g/kg) and groups were assigned (n=7-10) so that all groups had equivocal alcohol intake. On day 2 and 3, mice were injected with vehicle or test compound and the same protocol as the previous day was followed. Day 4 was wash out and no injections were given. Data was analyzed using repeated measures ANOVA. Change in water or alcohol consumption was compared back to vehicle for each day of the test. Positive results would be interpreted as a compound that was able to significantly reduce alcohol consumption while having no effect on water

Oxygen Consumption

Methods:

Whole body oxygen consumption is measured using an indirect calorimeter (Oxymax from Columbus Instruments, Columbus, OH) in male Sprague Dawley rats (if another rat strain or female rats are used, it will be specified). Rats (300-380g body weight) are placed in the calorimeter chambers and the chambers are placed in activity monitors. These studies are done during the light cycle. Prior to the measurement of oxygen consumption, the rats are fed standard chow ad libitum. During the

measurement of oxygen consumption, food is not available. Basal pre-dose oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for 2.5 to 3 hours. At the end of the basal pre-dosing period, the chambers are opened and the animals are administered a single dose of compound (the usual dose range is 0.001 to 10 mg/kg) by oral gavage (or other route of administration as specified, i.e. s.c., i.p., i.v.). Drugs are prepared in methylcellulose, water or other specified vehicle (examples include PEG400, 30% beta-cyclodextran and propylene glycol). Oxygen consumption and ambulatory activity are measured every 10 minutes for an additional 1-6 hours post-dosing.

The Oxymax calorimeter software calculates the oxygen consumption (ml/kg/h) based on the flow rate of air through the chambers and difference in oxygen content at inlet and output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced one inch apart on each axis, ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken and the results are recorded as counts.

Resting oxygen consumption, during pre- and post-dosing, is calculated by averaging the 10-min O_2 consumption values, excluding periods of high ambulatory activity (ambulatory activity count > 100) and excluding the first 5 values of the pre-dose period and the first value from the post-dose period. Change in oxygen consumption is reported as percent and is calculated by dividing the post-dosing resting oxygen consumption by the pre-dose oxygen consumption *100. Experiments will typically be done with n = 4-6 rats and results reported are mean +/- SEM.

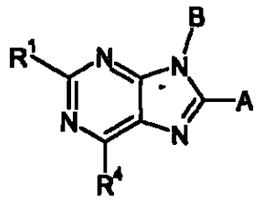
Interpretation:

An increase in oxygen consumption of >10% is considered a positive result. Historically, vehicle-treated rats have no change in oxygen consumption from pre-dose basal.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I)



(I)

wherein

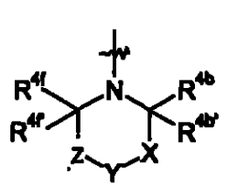
A is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

B is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

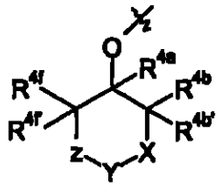
R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy;

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



(IA)



(IB)

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl,

heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, -C(=N-OH)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, HO-NH-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 8-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 8-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said

lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_8)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

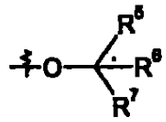
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

provided that when R^4 is a group of Formula (IA), then (a) at least one of R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, $R^{4c'}$, R^{4d}, $R^{4d'}$, R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ is other than hydrogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, or halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl; and (b) Y is not oxygen, sulfur or -NH-, when X and Z are a bond, $-CH_2-$ or $-CH_2CH_2-$, and R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} and $R^{4f'}$ are hydrogen; or

(ii) a group having Formula (IC)



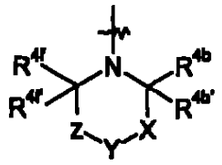
(IC)

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

2. The compound of Claim 1 wherein R^4 is a group having Formula (IA)



(IA)

where,

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)$alkyl$)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4c} taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-,

$((C_1-C_4)alkyl)_2amino$-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted, and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_3-C_8)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_8)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is a bond, $-CH_2CH_2$-, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})$-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2amino$-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

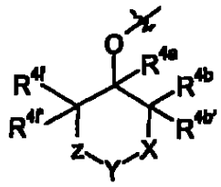
or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

3. The compound of Claim 1 wherein R^4 is a group of Formula (IB)



(IB)

where R^{4e} is as defined in Claim 1;

R^{4b} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

$R^{4b'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, $((C_1-C_4)alkyl)_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4c} taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4c'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $(C_1-C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted, and

$R^{4d'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

Y is –$NR^{4d''}$-, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is a bond, –CH_2CH_2-, or -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-,

$((C_1\text{-}C_4)alkyl)_2amino$-, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4e} taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge, and

$R^{4e'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

R^{4f} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, $(C_1\text{-}C_8)$alkoxy, acyloxy, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, $(C_1\text{-}C_8)$alkylamino-, $((C_1\text{-}C_4)alkyl)_2amino$-, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylamino-, acylamino-, aryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, heteroaryl$(C_1\text{-}C_4)$alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted; and

$R^{4f'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of $(C_1\text{-}C_8)$alkyl, acyl, $(C_1\text{-}C_3)$alkyl-O-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl-NH-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)alkyl)_2N$-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

4. The compound of Claim 1, 2 or 3 wherein

X is -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is –$NR^{4d''}$-, $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, $H_2NC(O)$-, an optionally substituted (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, or ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-,

or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

5. The compound of Claim 1, 2 or 3 wherein Y is -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, where R^{4d} is hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a

partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

$R^{4f'}$ is hydrogen, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl$)_2$N-C(O)-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

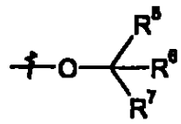
6. The compound of Claim 5 wherein

R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f}, and $R^{4f'}$ are all hydrogen; and

R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring or said lactam ring optionally contains an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

7. The compound of Claim 1 wherein R^4 is a group having Formula (IC)



(IC)

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or (C_1-C_4)alkyl, and R^7 is (C_1-C_4)alkyl-, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl-, (C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, di(C_1-C_4)alkylamino(C_1-C_4)alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, or

R^5 and R^6, or R^5 and R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

8. The compound of any one of the preceding claims wherein A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, and cyano;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

9. A compound selected from the group consisting of

9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)-9H-purine;

9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-9H-purine;

4-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperazine-2-carboxylic acid methylamide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-ethylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-isopropylaminoazetidine-3-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-propylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluorophenyl)-2-methyl-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-pyrrolidin-1-yl-piperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-ethylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-isopropylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

4-amino-1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidine-4-carboxylic acid amide;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-methylaminopiperidine-4-carboxylic acid amide;

1-(1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-phenylpiperidin-4-yl)-ethanone;

[3-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-3-(1□,5□,6□)-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl]-dimethylamine;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-(4-fluorophenyl)-piperidin-4-ol;

1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-4-phenylpiperidin-4-ol;

4-benzyl-1-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-piperidin-4-ol;

8-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one;

8-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-isopropyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one;

9-[9-(4-chlorophenyl)-8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]-1-methyl-4-oxa-1,9-diazaspiro[5.5]undecan-2-one;

6-(1-benzylpyrrolidin-3-yloxy)-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine;

9-(4-chlorophenyl)-6-(1-cyclohexylazetidin-3-yloxy)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine;

6-tert-butoxy-9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-9H-purine; and

9-(4-chlorophenyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-isopropoxy-9H-purine;

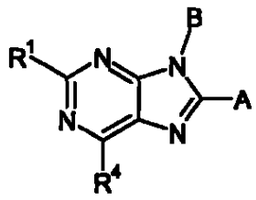
a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate or hydrate of said compound or said salt.

10. A pharmaceutical composition comprising (1) a compound of any one of the preceding Claims, a prodrug of said compound, a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, or a solvate or hydrate of said compound, said prodrug, or said salt; and (2) a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.

11. The composition of Claim 10 further comprising at least one additional pharmaceutical agent selected from a nicotine receptor partial

agonist, an opioid antagonist, a dopaminergic agent, an ADHD agent, or an anti-obesity agent.

12. A compound of Formula (1c/d)



(1c/d)

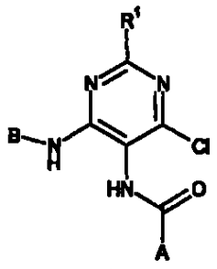
wherein

A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, and cyano;

R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy; and

R^4 is hydroxy or halo.

13. A compound of Formula (1b)



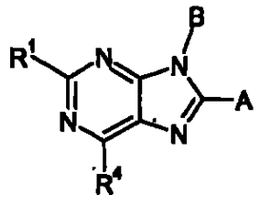
(1b)

wherein

A and B are each independently a phenyl substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, and cyano; and

R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy.

14. A method for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (II)



(II)

wherein

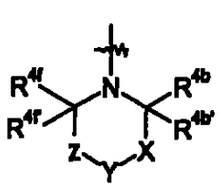
A is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

B is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

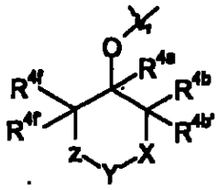
R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy;

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



(IA)



(IB)

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group

consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, $-CH_2CH_2-$ or $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4f'}-$, where $R^{4f'}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

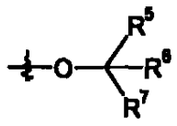
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle,

and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; or

(ii) a group having Formula (IC)



(IC)

where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

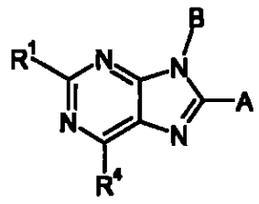
or R^5 and R^6 or R^5 and R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted;

(iii) an amino group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, and a fully or partially saturated heterocycle; or

(iv) an $(C_1$-$C_8)$alkyl group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_8)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_8)$alkylamino, di$((C_1$-$C_8)$alkyl)amino $(C_1$-$C_3)$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_3)$alkylsulfamyl, di$((C_1$-$C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a fully or partially saturated heterocycle, and a fully or partially saturated cycloalkyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

15. The use of a compound of Formula (II) in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder which is modulated by a cannabinoid receptor antagonist



(II)

wherein

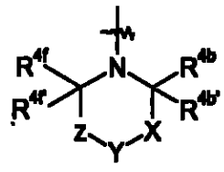
A is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

B is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl;

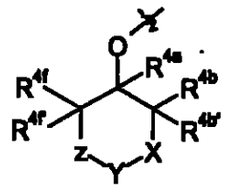
R^1 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo-substituted (C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy;

R^4 is

(I) a group having Formula (IA) or Formula (IB)



(IA)



(IB)

where R^{4a} is hydrogen or (C_1-C_3)alkyl;

R^{4b} and $R^{4b'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group

consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_6)alkylamino-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$amino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl; a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4b} or $R^{4b'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge, or an ethylene bridge;

X is a bond, -CH_2CH_2- or -$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, where R^{4c} and $R^{4c'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4c} or $R^{4c'}$ taken together with R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f}, or $R^{4f'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge;

Y is oxygen, sulfur, -C(O)-, or -$C(R^{4d})(R^{4d'})$-, where R^{4d} and $R^{4d'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)$-, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, ((C_1-C_4)alkyl)$_2$N-C(O)-, (C_1-C_8)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_8)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or R^{4d} and $R^{4d'}$ taken together form a partially or fully saturated, 3- to 6-membered heterocyclic ring, a 5- or 6-membered lactone ring, or a 4- to 6-membered lactam ring, where said heterocyclic ring, said lactone ring and said lactam ring are optionally substituted and said lactone ring and said lactam ring optionally contain an additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, or

Y is $-NR^{4d''}-$, where $R^{4d''}$ is a hydrogen or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_1-C_3)alkylsulfonyl-, (C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, di(C_1-C_3)alkylaminosulfonyl-, acyl, (C_1-C_6)alkyl-O-C(O)-, aryl, and heteroaryl, where said moiety is optionally substituted;

Z is a bond, $-CH_2CH_2-$, or $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, where R^{4e} and $R^{4e'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle, and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

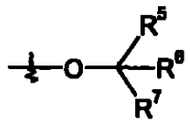
or either R^{4e} or $R^{4e'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; and

R^{4f} and $R^{4f'}$ are each independently hydrogen, cyano, hydroxy, amino, $H_2NC(O)-$, or a chemical moiety selected from the group consisting of (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, acyloxy, acyl, (C_1-C_3)alkyl-O-C(O)-, (C_1-C_4)alkyl-NH-C(O)-, $((C_1-C_4)alkyl)_2N-C(O)-$, (C_1-C_6)alkylamino-, di(C_1-C_4)alkylamino-, (C_3-C_6)cycloalkylamino-, acylamino-, aryl(C_1-C_4)alkylamino-, heteroaryl(C_1-C_4)alkylamino-, aryl, heteroaryl, a partially or fully saturated 3- to 6-membered heterocycle,

and a partially or fully saturated 3- to 8-membered carbocyclic ring, where said moiety is optionally substituted,

or either R^{4f} or $R^{4f'}$ taken together with R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, or $R^{4c'}$ forms a bond, a methylene bridge or an ethylene bridge; or

(ii) a group having Formula (IC)



(IC)

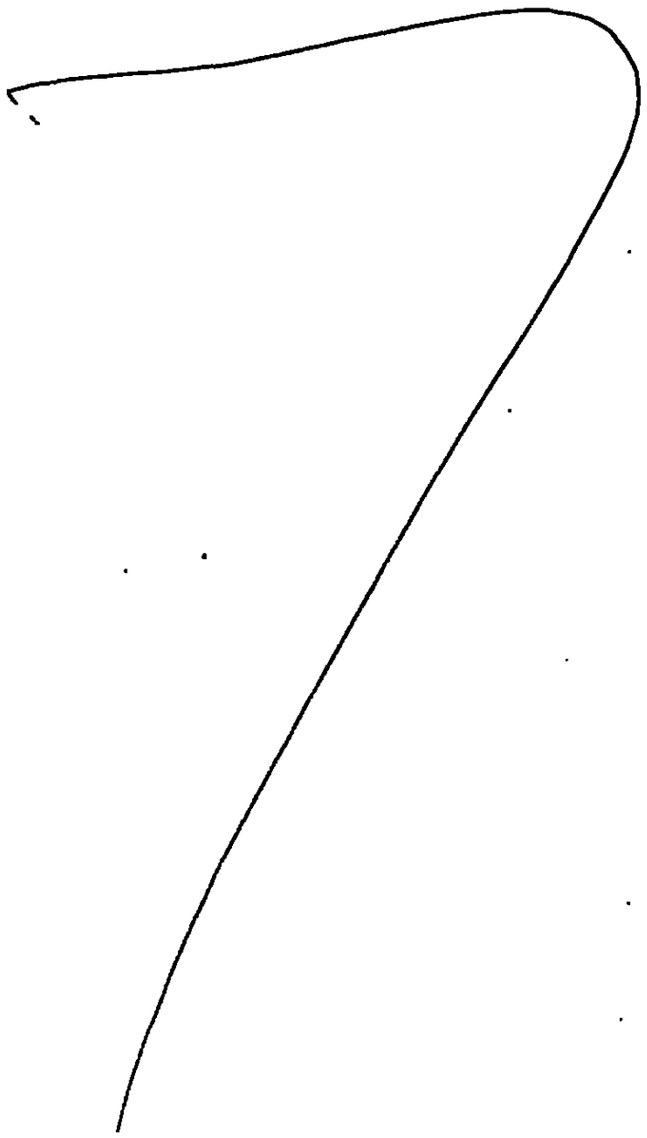
where R^5 and R^6 are each independently hydrogen or $(C_1$-$C_4)$alkyl, and R^7 is $(C_1$-$C_4)$alkyl-, halo-substituted $(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, di$(C_1$-$C_4)$alkylamino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocylic ring containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen,

or R^5 and R^6 or R^7 taken together form a 5- or 6-membered lactone, 4- to 6-membered lactam, or a partially or fully saturated 4- to 6-membered heterocycle containing 1 to 2 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur or nitrogen, where said lactone, said lactam and said heterocycle are optionally substituted;

(iii) an amino group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of $(C_1$-$C_8)$alkyl, aryl$(C_1$-$C_4)$alkyl, a partially or fully saturated $(C_3$-$C_8)$cycloalkyl, hydroxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, $(C_1$-$C_3)$alkoxy$(C_1$-$C_8)$alkyl, heteroaryl$(C_1$-$C_3)$alkyl, and a fully or partially saturated heterocycle; or

(iv) an $(C_1$-$C_8)$alkyl group substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of hydroxy, $(C_1$-$C_8)$alkoxy, amino, $(C_1$-$C_8)$alkylamino, di$((C_1$-$C_8)$alkyl)amino $(C_1$-$C_3)$alkylsulfonyl, $(C_1$-$C_3)$alkylsulfamyl, di$((C_1$-$C_3)$alkyl)sulfamyl, acyloxy, a fully or partially saturated heterocycle, and a fully or partially saturated cycloalkyl;

a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.



COMPUESTOS DE PURINA Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de purina e intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de purina. Los compuestos de purina son útiles como ligandos de receptor de cannabinoides, en particular como antagonistas del receptor CB-1. Como resultado, la presente invención se refiere también al uso de compuestos de purina en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos modulados por ligandos de receptor de cannabinoides, incluyendo composiciones farmacéuticas para dicho uso.

ANTECEDENTES

La obesidad es un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y los riesgos para la salud asociados. La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que está correlacionado con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula mediante el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2, y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2. Véase, por ejemplo, National Heart, Lung and Blood Institute, "Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report", Washington DC: US Department of Health and Human Services, NIH Publication nº 984083 (1998).

El aumento de la obesidad es un problema debido a los excesivos riesgos para la salud asociados con la obesidad, incluyendo enfermedades

cardiacas coronarias, apoplejías, hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño, osteoartritis, enfermedad de la vesícula biliar, depresión y ciertas formas de cáncer (por ejemplo de endometrio, mama, próstata y colon). Las consecuencias negativas para la salud de la obesidad la hacen la segunda causa principal de muerte evitable en los Estados Unidos y confieren un efecto económico y psicosocial significativo sobre la sociedad. Véase McGinnis, M., Foege W.H., "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, **270**, 2207-2212 (1993).

La obesidad está ahora reconocida como una enfermedad crónica que requiere tratamiento para reducir los riesgos para la salud asociados. Aunque la pérdida de peso es un resultado importante del tratamiento, uno de los objetivos principales del tratamiento de la obesidad es mejorar los valores cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la obesidad. Se ha mostrado que un 5-10% de pérdida de peso corporal puede mejorar sustancialmente los valores metabólicos, tales como la glucosa sanguínea, la presión sanguínea y las concentraciones de lípidos. Por tanto, se cree que una reducción intencional de 5-10% del peso corporal puede reducir la morbilidad y mortalidad.

Los fármacos de prescripción disponible actualmente para tratar la obesidad generalmente reducen peso induciendo la saciedad o reduciendo la absorción de grasas de la dieta. La saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina, serotonina o ambos. Por ejemplo, la estimulación de los subtipos 1B, 1D y 2C de receptor de serotonina y de los receptores adrenérgicos 1 y 2 reduce la ingesta de alimento al regular la saciedad. Véase Bray G.A., "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic

Treatment of Obesity: Symposium Overview", Obes. Res. 3 (supl. 4), 415s-417s (1995). Los agentes adrenérgicos (por ejemplo dietilpropión, benzofetamina, fendimetrazina, mazindol y fentermina) actúan modulando los receptores centrales de norepinefrina y dopamina mediante la promoción de la liberación de catecolamina. Los fármacos de pérdida de peso adrenérgicos más antiguos (por ejemplo anfetamina, metanfetamina y fenmetrazina), con una fuerte implicación en las rutas de dopamina, no se recomiendan ya debido al riesgo de abuso. La fenfluramina y dexfenfluramina, ambos agentes serotonérgicos utilizados para regular el apetito, ya no están disponibles para uso.

Más recientemente, se han sugerido antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB1 como potenciales supresores del apetito. Véanse, por ejemplo, Arnone, M. *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol., **132**, 104-106 (1997); Colombo, G., *et al.*, "Appetite Suppresion and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716", Life Sci., **63**, PL113-PL117 (1998); Simiand, J., *et al.*, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmose", Behav. Pharmacol., **9**, 179-181 (1998); y Chaperon, F., *et al.*, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats", Psychopharmacology, **135**, 324-332 (1998). Para una revisión de los moduladores de receptoes de cannabinoides CB1 y CB2 véase Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development", Exp. Opin. Invest. Drugs, **9**(7), 1553-1571 (2000).

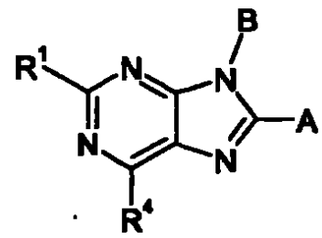
Aunque las investigaciones continúan, existe todavía la necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para reducir o evitar la ganancia de peso.

Además de la obesidad, existe también una necesidad no satisfecha de tratamiento del abuso de alcohol. El alcoholismo afecta aproximadamente a 10,9 millones de hombres y 4,4 millones de mujeres en los Estados Unidos. Se han atribuido aproximadamente 100.000 muertes al año al abuso o la dependencia del alcohol. Los riesgos para la salud asociados con el alcoholismo incluyen control motor y toma de decisiones alterados, cáncer, enfermedad hepática, defectos de nacimiento, enfermedad cardiaca, interacciones fármaco/fármaco, pancreatitis y problemas interpersonales. Los estudios han sugerido que el tono cannabinoide endógeno desempeña un papel crítico en el control de la ingesta de etanol. El antagonista de receptor CB1 endógeno SR-141716A se ha mostrado que bloquea la ingesta voluntaria de etanol en ratas y ratones. Véanse Arnone, M. *et al.*, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors", Psychopharmacol., 132, 104-106 (1997). Para una revisión, véase Hungund, B.L. y B.S. Basavarajappa, "Are Anadamide and Cannabinoid Receptors Involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence", Alcohol & Alcoholism, 35(2), 126-133, 2000.

Los tratamientos actuales para el abuso o dependencia del alcohol sufren generalmente de falta de cumplimiento o hepatotoxicidad potencial; por lo tanto existe una necesidad altamente insatisfecha de un tratamiento más eficaz del abuso/dependencia del alcohol.

SUMARIO

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) que actúan como ligandos de receptor de cannabinoides (en particular antagonistas de receptor CB1)



(I)

en la que

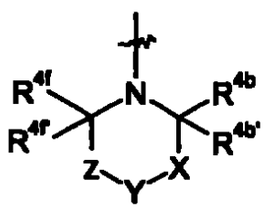
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferiblemente A es un fenilo sustituido, más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo (preferiblemente cloro o fluoro), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo (preferiblemente alquilo sustituido con fluoro) y ciano, lo más preferiblemente A es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo);

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferiblemente B es un fenilo sustituido, más preferiblemente un fenilo sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo (preferiblemente cloro o fluoro), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo (preferiblemente alquilo sustituido con fluoro) y ciano, lo más preferiblemente B es 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo);

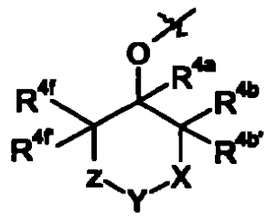
R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



(IA)



(IB)

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^4b o R^4b' tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-

C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcialo totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$,R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)-, -C(=N-OH)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, HO-NH-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

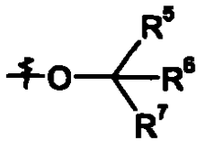
cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo

carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomados conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

con la condición de que cuando R^4 es un grupo de fórmula (IA), entonces (a) al menos uno de R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, $R^{4c'}$, R^{4d}, $R^{4d'}$, $R^{4d''}$, R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ sea distinto de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y (b) Y no sea oxígeno, azufre ni -NH- cuando X y Z son un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, y R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son hidrógeno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la lactona, la lactama y el heterociclo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Un compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IA). Preferiblemente, cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo

carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, y $R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclicoparcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-,

acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Preferiblemente, R^{4b} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; $R^{4b'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; R^{4f} es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y $R^{4f'}$ es hidrógeno, un alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido o, tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y aún más preferiblemente R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno.

Cuando Y es -$NR^{4d''}$-, entonces $R^{4d''}$ es preferiblemente un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto (más preferiblemente, $R^{d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente el alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo y alquil (C_1-C_6)-O-C(O)- están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 átomos de flúor, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo

constituido por cloro, fluoro, alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) y alquilo (C_1-C_3) sustituido con fluoro);

X es -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$-, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- opcionalmente sustituidos, o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomados conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

Z es -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$-, un alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- opcionalmente sustituidos, o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

cuando Y es -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, entonces R^{4d} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente R^{4d} es amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, cicloalquil (C_3-C_6)amino, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino- o heteroarilalquil (C_1-C_4)amino, más preferiblemente R^{4d} es amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, cicloalquil (C_3-C_6)amino), y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-

C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente, $R^{4d'}$ es alquilo (C_1-C_6), $H_2NC(O)$-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- o arilo, más preferiblemente, $R^{4d'}$ es $H_2NC(O)$-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-),

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

X es un enlace o -C(R^{4c})($R^{4c'}$)-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ hidrógeno; y Z es un enlace o -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ hidrógeno.

Otra realización preferida es un compuesto en el que Y es-C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; R^{4d} es hidrógeno, hidroxi, amino o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino- y dialquil (C_1-C_4)amino-, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente, R^{4d} es hidrógeno, hidroxi, amino o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alcoxi (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_6)amino- y dialquil (C_1-C_4)amino-); y $R^{4d'}$ es hidrógeno o un resto químico seleccionado dé grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente, $R^{4d'}$ es hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6) y arilo, estando opcionalmente sustituido el

resto). En esta realización, X es preferiblemente-$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente cada R^{4c} y $R^{4c'}$ es hidrógeno o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace); y Z es preferiblemente -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente cada R^{4e} y $R^{4e'}$ es hidrógeno o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace).

Aún otra realización preferida es un compuesto en el que Y es -$C(R^{4d})(R^{4d'})$-, R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; y R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillolactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama, y el anillo lactona o el anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre (preferiblemente R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo lactama de 5 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituido el anillo lactama y conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del nitrógeno u oxígeno). En esta realización, X es preferiblemente un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e} o $R^{4e'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (más preferiblemente, X es un enlace o-$C(R^{4c})(R^{4c'})$-, siendo cada R^{4c} y

$R^{4c'}$ hidrógeno); y Z es preferiblemente un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno o un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (más preferiblemente, Z es un enlace o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ hidrógeno).

Otro compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IB) en la que R^{4a} es como se define anteriormente, R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido

por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6));

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y unanillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, y $R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo

constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el anillo lactona y el anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -$NR^{4d''}$-, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto (preferiblemente, Y es-$NR^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el resto);

Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -C(R^{4e})($R^{4e'}$)-, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o

totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y $R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocílico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto, o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno (preferiblemente Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6));

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto; y

$R^{4f'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o

totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Aún otro compuesto preferido de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es un grupo de fórmula (IC) en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 a 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la lactona, la lactama y el heterociclo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profámaco. Preferiblemente, cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4) y R^7 es alquilo (C_1-C_4).

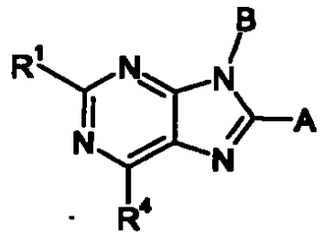
Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen: amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-etilaminoazetidin-3-

carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico; 1-{1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}etanona; {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-il}dimetilamina; 6-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina; 9-(4-clorofenil)-6-(1-ciclohexilazetidin-3-iloxi)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina; 6-*terc*-butoxi-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina; 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-isopropoxi-9*H*-purina; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-pirrolidin-1-ilpiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 4-amino-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico; amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico; 8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona; 9-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-metil-4-oxa-1,9-diazaspiro[5,5]undecan-2-ona; 8-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona; 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-

clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol; 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-ol; 4-bencil-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-ol; metilamida del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico; 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-9*H*-purina; y 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-9*H*-purina; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato del compuesto o la sal.

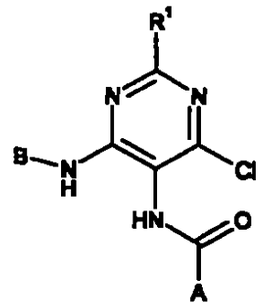
Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen sales clohidrato, mesilato y besilato. En algunos casos, se prefiere la base libre. "Base libre" indica un grupo amino que tiene un par de electrones desaparecidos.

Otra realización de la presente invención incluye intermedios (1c/d) y (1b) que son útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención:



(1c/d)

en la que cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, y ciano; R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, o alcoxi (C_1-C_4); y R^4 es hidroxi o halo; y



(1b)

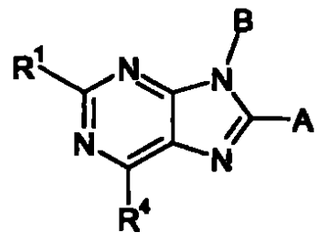
en la que cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, y ciano; y R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, o alcoxi (C_1-C_4).

Preferiblemente, cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por cloro, fluoro, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con fluoro, y ciano. Más preferiblemente, A es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo o 2,4-difluorofenilo; y B es 4-clorofenilo o 4-fluorofenilo.

Aún otra realización de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en á presente memoria). Los agentes preferidos incluyen agonistas parciales de receptor de nicotina, antagonistas opioides (por ejemplo naltrexona y

nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo apomorfina), agentes para el trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) (por ejemplo Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™) y agentes antiobesidad (descritos a continuación en la presente memoria).

Aún otra realización de la presente invención incluye un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno modulado por un antagonista de receptor de cannabinoides (en particular un receptor CB1) en animales, que comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) (o una composición farmacéutica del mismo)



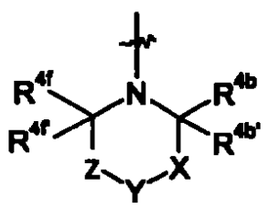
(II)

en la que

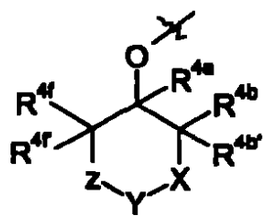
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo, o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



(IA)



(IB)

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4a}, $R^{4a'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o

totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros, o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el anillo heterocíclico, el anillo lactona y el anillo lactama, y el anillo lactona y el anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -N$R^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-

C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente susftuido el resto;

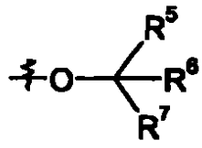
Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros yun anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R_7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la lactona, la lactama y el heterociclo;

(iii) un grupo amino sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), aril alquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3) parcial o totalmente saturado y un heterociclo total o parcialmente saturado; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_6)amino, alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo total o parcialmente saturado y un cicloalquilo total o parcialmente saturado;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

Las enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides incluyen trastornos de la alimentación (por ejemplo trastorno de alimentación compulsiva, anorexia y bulimina), pérdida o control de peso (por ejemplo reducción de la ingesta de calorías o alimento, y/o supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adicciones del comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con la recompensa (por ejemplo rechazo condicionado de lugar, tal como supresión de la preferencia condicionada de lugar inducida por cocaína y morfina),abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo abuso, adicción y/o dependencia del alcohol, incluyendo tratamiento para abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de la recaída de la ingesta de alcohol), abuso de tabaco (por ejemplo adicción, cesación y/o dependencia, al tabaco incluyendo tratamiento para la reducción de la apetencia y la prevención de la recaída de fumar tabaco), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en hombres (por ejemplo dificultad de erección), trastornos convulsivos, epilepsia, trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II. En una realización

preferida, se utiliza el procedimiento en el tratamiento de obesidad, ADHD, alcoholismo y/o abuso de tabaco.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos preferidos incluyen agonistas parciales de receptor de nicotina, antagonistas opioides (por ejemplo naltrexona (incluyendo depósito de naltrexona), Antabuse y nalmefeno), agentes dopaminérgicos (por ejemplo apomorfina), agentes anti ADHD (por ejemplo clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo Ritalin™ y Concerta™), atomoxetina (por ejemplo Strattera™) y anfetaminas (por ejemplo Adderall™)) y agentes anti-obesidad, tales como inhibidores de apo-B/MTP, agonistas de MCR-4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoamina, agentes simpaticomiméticos, agonistas de receptor adrenérgico β_2, agonistas de receptor de dopamina, análogos de receptor de hormona estimulante del melanocito, agonistas de receptor 5-HT2c, antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, antagonistas de receptor de galanina, inhibidores de lipasa, agonistas de receptor de bombesina, antagonistas de receptor de neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o análogos de la misma, antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares, antagonistas de proteína humana relacionada con el agutí, antagonistas de receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de receptor de histamina 3 y agonistas de receptor de neuromedina U, y similares.

La terapia de combinación puede administrarse en forma de (a) una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente memoria y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente memoria y un excipiente, diluyente ovehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultánea o secuencialmente y en cualquier orden.

Aún otro aspecto de la presente invención incluye un kit farmacéutico para uso por un consumidor para tratar enfermedades, afecciones o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides en un animal. El kit comprende: a) una forma de dosificación adecuada que comprende un compuesto de la presente invención; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la forma de dosificación para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides (en particular el receptor CB1).

Otra realización incluye un kit farmacéutico que comprende: a) una primera forma de dosificación que comprende (i) un compuesto de la presente invención y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; b) una segunda forma de dosificación que comprende (i) un agente

farmacéutico adicional descrito en la presente memoria, y (ii) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y c) un envase.

Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" designa un radical hidrocarburo de fórmula general C_nH_{2n+1}. El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" designa un grupo alifático lineal o ramificado monovalente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De forma similar, la porción alquilo (concretamente el resto alquilo) de un grupo alcoxi,acilo (por ejemplo alcanoílo), alquilamino, dialquilamino y alquiltio tienen la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (generalmente uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes *halógeno tales como percloro o perfluoroalquilo*) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". "Alquilo sustituido con halo" designa un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo y similares). Cuando están sustituidos, los radicales alcano o restos alquilo están preferiblemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes fluoro, ó 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_8), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, ciano,

hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_3)amino o ceto(oxi), y más preferiblemente 1 a 3 grupos fluoro o 1 sustituyente seleccionado de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6), heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros, alcoxi (C_1-C_3), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino.

La expresión "anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado" (también designado como "cicloalquilo parcial o totalmente saturado") designa anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un anillo simple, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cabocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros (preferiblemente un anillo de 3 a 6 miembros). Por ejemplo, los anillos carbocíclicos (o cicloalquilos) parcial o totalmente saturados incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutib, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo (biciclo[2,2,1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2,2,2]octilo y similares. Cuando se designa como "opcionalmente sustituido", el grupo cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo carbocíclico sustituido incluye también grupos en los que el anillo carbocíclico está condensado con un anillo fenilo (por ejemplo indanilo). El grupo carbocíclico puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillo

carbocíclico. Cuando está sustituido, el grupo carbocíclico está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), alquenilo (C_2-C_3), alquilidenilo (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_4)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_3)amino o ceto(oxi), y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes de los sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_2), heterociclo de 3 a 6 miembros, fluoro, alcoxi (C_1-C_3), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino. De forma similar, cualquier porción cicloalquilo de un grupo (por ejemplo cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "anillo heterocíclico parcialmente saturado o totalmente saturado" (también designado como "heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado") designa anillos no aromáticos que están parcial o totalmente hidrogenados y pueden existir en forma de un anillo simple, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos) independientemente seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos parcialmente saturados o totalmente saturados incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiridinilo, pirrolidinilo, *N*-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, 2*H*-cromenilo, oxazinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahidrotienilo y similares. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo heterocíclico

parcialmente saturado o totalmente saturado puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido". Un anillo heterocíclico sustituido incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado con un anillo arilo o heteroarilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo, 2,3-dihidrobenzotiazolilo, etc.). Cuando está sustituido, el grupo heterociclo está preferiblemente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), alquenilo (C_2-C_4), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_3), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino, aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH- o ceto(oxi), y más preferiblemente con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6); heteroarilo de 6 miembros, heterociclo de 3 a 6 miembros o fluoro. El grupo heterocíclico puede estar unido a la entidad o resto químico medianteuno cualquiera de los átomos de anillo en el sistema de anillo heterocíclico. De forma similar, cualquier porción heterocíclica de un grupo (por ejemplo alquilo sustituido con heterociclo, heterociclocarbonilo, etc.) tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "arilo" o "anillo carbocíclico aromático" designa restos aromáticos que tienen un sistema de anillo simple (por ejemplo fenilo) o condensado (por ejemplo naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico es un anillo o anillos carbocíclicos aromáticos de 6 a 10 miembros. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos arilo

pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Los grupos arilo sustituidos incluyen una cadena de restos aromáticos (por ejemplo bifenilo, terfenilo, fenilnaftalilo, etc.). Cuando están sustituidos, los restos aromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino o aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cloro, fluoro, ciano, hidroxi o alcoxi (C_1-C_4). El grupo arilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillo aromático. De forma similar, la porción arilo (concretamente el resto aromático) de un aroilo o aroiloxi (concretamente (aril)C(O)-O-) tiene la misma definición que anteriormente.

La expresión "heteroarilo" o "anilo heteroaromático" designa restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de los mismos) en un sistema de anillo aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo pirrolilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazinilo, pirimidilo, pirazinilo, tiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, etc.). El resto heteroaromático puede estar constituido por un sistema de anillo simple o condensado. Un anillo

heteroarílico simple típico es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un sistema de anillo heteroarílico condensado típico es un sistema de anillo de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Cuando se indica que están "opcionalmente sustituidos", los grupos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes (preferiblemente no más de tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerado a continuación en la definición de "sustituido". Cuando están sustituidos, los restos heteroaromáticos están preferiblemente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, bromo, cloro, fluoro, yodo, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), ariloxi, amino, alquil (C_1-C_6)amino, dialquil (C_1-C_3)amino o aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-NH-), y más preferiblemente, 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_4), cloro, fluoro, ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)amino o dialquil (C_1-C_2)amino. El grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico mediante uno cualquiera de los átomos en el sistema de anillo aromático (por ejemplo imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirid-5-ilo o pirid-6-ilo). De forma similar, la porción heteroarilo (concretamente el resto heteroatomático) de un heteroaroílo (concretamente (heteroaril)-C(O)-O-) tiene la misma definición que anteriormente.

El término "acilo" designa alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado,

arilo y grupos carbonilo sustituidos con heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanoílo (C_1-C_6) (por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproílo, *terc*-butilacetilo, etc.), cicloalquil (C_3-C_6)carbonilo (por ejemplo ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonlo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroílo (por ejemplo benzoílo) y heteroaroílo (por ejemplo tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1*H*-pirroil-2-carbonilo, 1*H*-pirroil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser una cualquiera de los grupos descritos en las respectivas definiciones anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente uno a tres sustituyentes) independientemente seleccionados del grupo de sustituyentes enumerados a continuación en la definición de "sustituido", o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se describe anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "sustituido" comprende específicamente y permite una o más sustituciones que son habituales en la técnica. Sin embargo, se entiende generalmente por los expertos en la técnica que los sustituyentes deben seleccionarse para no afectar adversamente a las características farmacológicas del compuesto o interferir adversamente con el uso del

medicamento. Los sustituyentes adecuados para cualquiera de los grupos definidos anteriormente incluyen alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_2-C_8), alquilidenilo (C_1-C_8), arilo, heteroarilo, heterociclo de 3 a 6 miembros, halo (por ejemplo cloro, bromo, yodo y fluoro), ciano, hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), alquil (C_1-C_8)tio, ariltio, amino, mono- o dialquil (C_1-C_8)amino, sales de amonio cuaternario, aminoalcoxi (C_1-C_8), aminocarboxilato (concretamente alquil (C_1-C_8)-O-C(O)-NH-), hidroxialquil (C_2-C_8)amino, aminoalquil (C_1-C_8)tio, cianoamino, nitro, carbamilo (C_1-C_8), ceto(oxi), acilo, alquil (C_1-C_8)-CO_2-, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinilo, tioalquil (C_1-C_8)-C(O)-, tioalquil (C_1-C_8)-CO_2-, y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "arilalquilo (C_1-C_8) sustituido", el grupo arilo o alquilo puede estar sustituido, o tanto el grupo arilo como el alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes (típicamente de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituciones perhalo). Un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido con arilo o heteroarilo puede ser un anillo condensado (por ejemplo indanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroindolilo, etc.).

El término "halo" designa un grupo cloro, bromo, fluoro o yodo.

El término "solvato" designa un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula (I) o (II) (incluyendo profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo agua, etanol y similares. El término "hidrato" designa el complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se esté tratando con ésta.

La expresión "grupo protector" o "Pg" designa un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras reaccionan otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxi" designa un sustituyente de un grupo hidroxi que bloquea o protege la funcionalidad hidroxi. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" designa un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi habituales incluyen- $CH_2CH_2SO_2Ph$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso véase T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda el

inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

El término "animal" designa seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo perros, gatos y caballos), animales fuente de alimento, animales de zoológico, animales marinos, pájaros y otras especies animales similares. "Animales comestibles" designa animales fuente de alimento tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" comprenden tanto tratamiento preventivo, concretamente profiláctico, como paliativo.

Las expresiones "modulado por un receptor de cannabinoides" o "modulación de un receptor de cannabinoides" designan la activación o desactivación de un receptor de cannabinoides. Por ejemplo, un ligando puede actuar como agonista, agonista parcial, agonista inverso, antagonista o antagonista parcial.

El término "antagonista" incluye tanto antagonistas totales como antagonistas parciales, así como agonistas inversos.

La expresión "receptor CB-1" designa el receptor de cannabinoides de tipo 1 acoplado a proteína G.

La expresión "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifique específicamente de otro modo) designa compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), profármacos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y/o profármacos, e hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados

isotópicamente. A menos que se especifique otra cosa, la expresión "compuestos de la presente invención" no incluye los intermedios (1c/d) o (1b).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

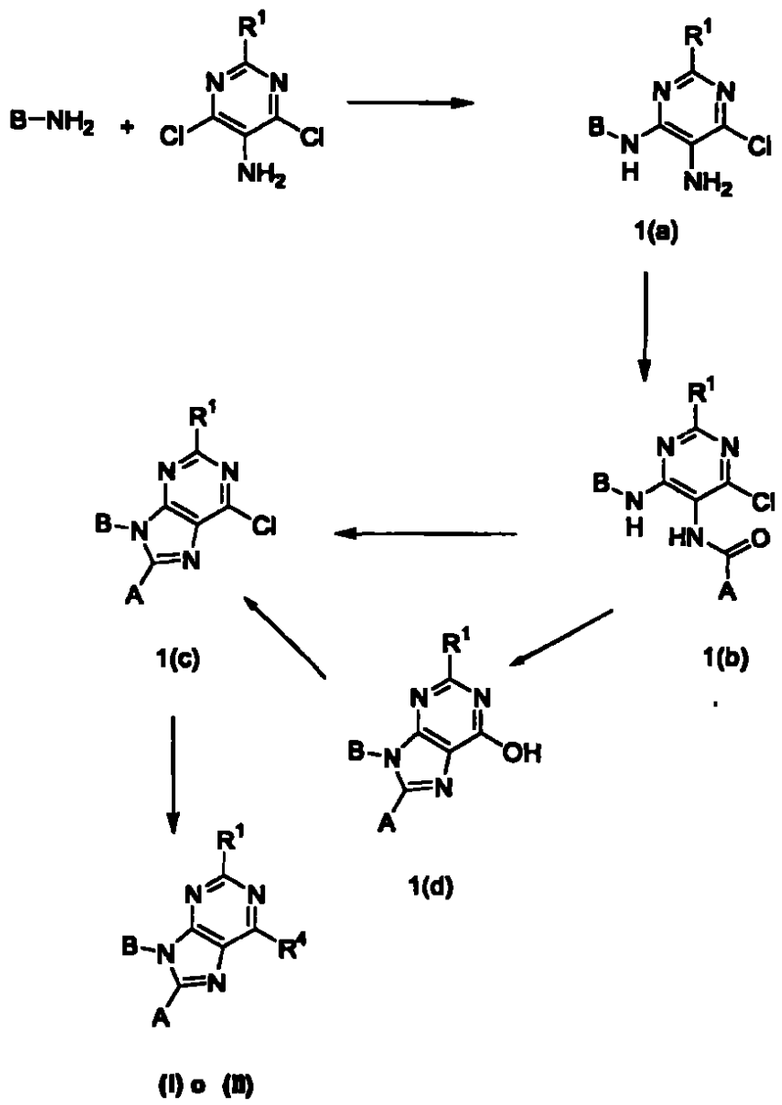
Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la vista de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo se preparan mediante los procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4ª ed., Ed. Springer, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles mediante la base de datos en líneaBeilstein).

Con propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación demuestran las rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, incluyendo intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la presente invención (incluyendo los intermedios de la invención). Aunque se desciben y discuten materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además,

muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la vista de esta descripción utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (por ejemplo amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden prepararse utilizando los procedimientos generales descritos por R.J. Chorvat *et al.* en J. Med. Chem. 42, 833-848 (1999) y descritos en el esquema I a continuación.



Esquema I

El intermedio 1(a) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto amino deseado (B-NH_2, en el que B es como es define anteriormente) con 4,6 dicloro-5-aminopirimidina (disponible en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en ácido clorhídrico acuoso a reflujo (A. Miyashita *et al.* en Chem. Pharm. Bull. **46**, 390-399 (1998)) o etoxietanol a temperaturas elevadas. Los compuestos amino

adecuados (B-NH_2) incluyen aquellos compuestos en que B es arilo (por ejemplo anilina) o arilo sustituido (por ejemplo 2-cloroanilina, 2-fluoroanilina, 2,4-dicloroanilina, 2-fluoro-4-cloroanilina, 2-cloro-4-fluoroanilina, 2,4-difluoroanilina y otras arilaminas sustituidas). Pueden utilizarse otros derivados comercialmente disponibles de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina como materiales de partida para aquellos compuestos de fórmula (I) o (II) en la que R es distinto de hidrógeno (por ejemplo 2-metil-4,6-dicloro-5-aminopirimidina y 2-etil-4,6-dicloro-5-aminopirimidina). Para síntesis representativas de la bibliografía de derivados de 4,6-dicloro-5-aminopirimidina véase: A. Albert *et al.* en J. Chem. Soc., 3832 (1954) y W.E. Hymans en J. Heterocycl. Chem. **13**, 1141 (1976).

El intermedio 1(a) puede acilarse después utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el intermedio 1(a) puede hacerse reaccionar con el cloruro de aroílo o heteroaroílo deseado en un disolvente básico (por ejemplo piridina) para producir el intermedio 1(b). Como alternativa, el intermedio 1(a) puede hacerse reaccionar con el cloruro de aroílo o heteroaroílo deseado en un disolvente inerte a la reacción (por ejempb tetrahidrofurano, cloruro de metileno, *N,N*-dimetilacetamida). La adición de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina) puede ayudar a facilitar la reacción. Los cloruros de aroílo adecuados incluyen cloruro de benzoílo, cloruros de *o*-clorobenzoílo, cloruro de *o*-fluorobenzoílo, cloruro de *p*-clorobenzoílo, cloruro de *p*-fluorobenzoílo, cloruro de 2,4-diclorobenzoílo, cloruro de 2,4-difluorobenzoílo y similares.

El intermedio 1(b) puede ciclarse después al intermedio 6-cloropurina 1(c) mediante tratamiento con un agente de condensación utilizando

procedimientos y condiciones análogos los descritos en la patente de EE.UU. nº 4.728.644, incorporada a la presente memoria como referencia. En un procedimiento preferido, el intermedio 1(b) puede calentarse a reflujo en un ácido débil (por ejemplo ácido acético) o ácido sulfúrico en un disolvente apropiado (por ejemplo alcohol isopropílico, tolueno), proporcionando el intermedio hidroxipurina 1(d), seguido de calentamiento a reflujo en oxicloruro de fósforo, tolueno en presencia de oxicloruro de fósforo y trietilamina, o 2,6 lutidina en oxicloruro de fósforo, proporcionando el intermedio 1(c). En otro procedimiento preferido, 1(b) puede convertirse directamente en 1(c) calentando a reflujo en oxicloruro de fósforo; puede añadirse un codisolvente (por ejemplo tolueno) y/o base apropiados (por ejemplo piridina, trietilamina) para ayudar a la condensación.

Finalmente, el grupo R^4 puede introducirse desplazando al cloruro del anillo de purina en la posición 6.

Para compuestos de fórmula (I) y (II) en las que R^4 es un grupo amino, el intermedio 1(c) se agita generalmente con la amina deseada (por ejemplo arilalquil (C_1-C_4)amina sustituida o no sustituida, 2-indanilamina sustituida o no sustituida, ciclohexilamina sustituida o no sustituida, ciclopentilamina sustituida o no sustituida, norboranilamina sustituida o no sustituida, hidroxialquil (C-C_6)amina, heteroarilamina sustituida o no sustituida, heteroarilalquil (C-C_3)amina y amina heterocíclica sustituida o no sustituida de 5 a 6 miembros (concretamente una amina de fórmula (Ia) definida anteriormente)). La amina puede actuar como disolvente o puede añadirse un disolvente (por ejemplo etanol, cloruro de metileno, etc.) para ayudar a lasolubilización de los reactivos y/o proporcionar medios que tengan la temperatura de reflujo apropiada para

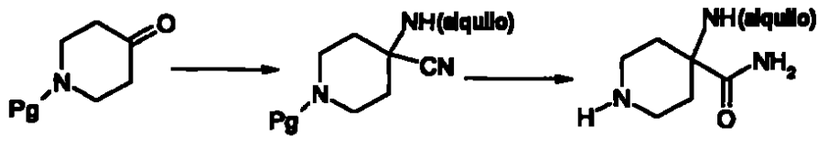
completar la sustitución. La reacción puede calentarse para acelerar el proceso. Además, puede emplearse una base adecuada tal como trietilamina para inactivar el ácido producido en el proceso. Los compuestos amino adecuados pueden adquirirse comercialmente o prepararse fácilmente utilizando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) anterior en la que R^4 es una amina primara o secundaria pueden alquilarse, sulfonarse y/o acilarse para proporcionar derivados adicionales (por ejemplo alquilaminas, dialquilaminas, sulfonamidas, amidas, carbamatos, ureas, etc.) utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expetos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) anterior en los que R^4 es un aminoácido pueden prepararse como se describe por A.M. Shalaby*et al.* en J. Chem. Res., 134-135 (1998). Estos materiales pueden elaborarse adicionalmente hasta amidas y ésteres utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

Están disponibles numerosos compuestos amina de fórmula (IA) a partir de fuentes comerciales, o se preparan mediante procedimientos conocidos fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Se ilustran preparaciones representativas de compuestos amina de fórmula (IA) en los ejemplos siguientes. Se describe la preparación de grupos 4aminopiperidin-4-carboxamida de fórmula (IA) y grupos 4-amino-4-cianopiperidina de fórmula (IA) y sus precursores bencilo protegidos por P.A.J. Janssen en la patente de EE.UU. nº 3.161.644, C. van de Westeringh*et al.* en J. Med. Chem., 7, 619-623 (1964) y K.A. Metwally *et al.* en J. Med. Chem., 41, 5084-5093 (1998) en que los grupos 4-amino anteriores están no sustituidos, monosustituidos,

disustituidos o son parte de un anillo heterocíclico. Se describen derivados bicíclicos relacionados por K. Frohlich *et al.* en Tetrahedron, **54**, 13115-13128 (1998) y las referencias contenidas en el mismo. Se describen piperidinas sustituidas con espiro de fórmula (IA) por P.A.J. Janssen en la patente de EE.UU. n 3.155.670, K.A. Metwally *et al.* en J. Med. Chem., **41**, 5084-5093 (1998), T. Toda *et al.* en Bull. Chem. Soc. Japan, **44**, 3445-3450 (1971) y W. Brandau y S. Samnick en el documento WO 9522544. Se describe la preparación de 3-aminoazetidin-3-carboxamida por A.P. Kozikowski y A.H. Fauq en Synlett., 783-784 (1991). Se describe la preparación de los grupos 4 alquilaminopiperidin-4-carboxamida de fórmula (IA) preferidos en el esquema II siguiente.



2(a) 2(b) 2(c)

Esquema II

El grupo amino de la 4-piperidinona se protege primero para proporcionar el intermedio 2(a). Un grupo de protección útil es el bencilo. La 4 piperidinona y derivados de la misma pueden adquirirse comercialmente a partir de una variedad de fuentes (por ejemplo Interchem Corporation, Paramus, NJ y Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO). Después, la piperidinona 2(a) se hace reaccionar con la alquilamina deseada y cianuro de potasio en una mezcla de disolventes HCl acuoso/etanol aproximadamente a 0-30°C. El grupo ciano se convierte en la correspondiente amida con ácido y agua. El grupo protector se elimina después utilizando procedimientos convencionales

para el grupo protector particular empleado. Por ejemplo, ungrupo protector de bencilo puede eliminarse mediante hidrogenación en presencia de Pd/C.

Para compuestos de fórmula (I) y (II) en la que R^4 es un grupo aminoalquilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo, el cloro en el intermedio 1(c) puede desplazarse en primer lugar con un grupo ciano (por ejemplo tratando con cianuro de tetrabutilamonio en presencia de 1,4 diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO) en un disolvente aprótico (por ejemplo acetonitrilo) a temperatura ambiente). Véase, por ejemplo, Hocek*et al.*, Collect. Czech Chem. Commun. 60, 1386 (1995). El ciano puede reducirse después a la alquilamina utilizando procedimientos de reducción estándar bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, tratando con DIBAL o hidrógeno en presencia de Pd/C). El grupo amino puede alquilarse después utilizando procedimientos de alquilación reductora estándar. Generalmente, se forma una base de Schiff haciendo reaccionar la amina con la cetona o aldehído deseado en un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 140°C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas en presencia de tamices moleculares de 3 Å. Típicamente, se añade un equivalente o un ligero exceso del compuesto amino a la cetona o al aldehído. Los disolventes polares adecuados incluyen cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcoholes (por ejemplo metanol o etanol) o mezclas de los mismos. Es un disolvente preferido el metanol. En el mismo recipiente de reacción, la imina puede reducirse después a amina secundaria en presencia de un agente reductor a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C, y después calentarse a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C durante

aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas. Los agentes reductores adecuados incluyen complejo piridina·borano y borohidruros metálicos, tales como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. Los aldehídos o cetonas adecuados incluyen paraformaldehído, acetaldehído, acetona, benzaldehído y similares.

Como alternativa, el grupo aminoalquilo puede introducirse utilizando los procedimientos descritos por Hocek *et al.* en Tetrahedron, 53(6), 2291-2302 (1997). El intermedio 6-cloropurina 1(c) se convierte en el compuesto 6-acetilpurina haciendo reaccionar el intermedio 1(c) con 1-etoxiviniltri-n-butilestaño con catálisis con $Pd(PPh_3)_4$ seguido de hidrólisis utilizando una mezcla de acetona y HCl acuoso (o mezcla de DMF/HCl acuoso) a temperaturas de reflujo, proporcionando la purina acetilada. El grupo acetilo se convierte después fácilmente en una amina o amina sustituida mediante aminación reductora, un proceso bien conocido por los expertos en la técnica. Un procedimiento ejemplar emplea la sal amina deseada (por ejemplo cloruro de amonio, cloruro de metilamonio, cloruro de alilamonio, cloruro de ciclopropilamonio, cloruro de ciclohexilamonio, cloruro de dimetilamonio, cloruro de bencilamonio, etc.) y un agente reductor (por ejemplo $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o triacetoxiborohidruro) en un disolvente polar a temperatura ambiente. Véase Abdel-Magid *et al.*, J. Org. Chem., **61**, 3849-3862 (1996) para una amplia variedad de aldehídos, cetonas y aminas que pueden utilizarse en la alquilación reductora de la 6-aminopurina o la aminación reductora de la 6-acetilpurina.

Para aquellos compuestos de fórmula (I) y (II) en la que R^4 es un grupo alcoxi no sustituido o sustituido, el intermedio I(c) puede tratarse con el alcohol deseado en presencia de una base (por ejemplo *terc*-butóxido de potasio) y un

disolvente aprótico (por ejemplo THF). Los alcoholes adecuados pueden adquirirse comercialmente o prepararse fácilmente utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica.

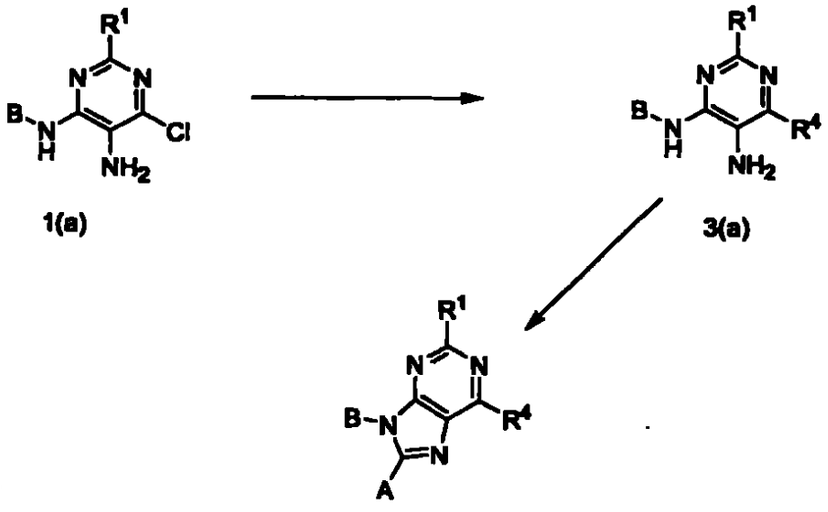
Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) o (II) en la que R^4 es un grupo alquilo sustituido con hidroxi o alcoxi pueden producirse reemplazando el grupo cloro del intermedio 1(c) por el electrófilo deseado, utilizando procedimientos descritos por Sugimoto *et al.* en Tetrahedron Letters, **40**, 2139-2140 (1999). El intermedio 6-cloropurina 1(c) se hace reaccionar con n-butanotelurolato de litio (telurio reaccionado con n-butil litio) en un disolvente aprótico (por ejemplo THF) a -78°C, seguido de la adición del electrófilo deseado (por ejemplo acetaldehído, benzaldehído, acetona, metiletilcetona, etc.) y después se calienta a temperatura ambiente para formar el derivado hidroxialquilo deseado. Como alternativa, el derivado hidroxi puede formarse utilizando los procedimientos descritos por Leonard *et al.* en J. Org. Chem., **44**(25), 4612-4616 (1979). El intermedio 6-cloropurina 1(c) se trata con n-butil litio para formar el carbanión a -78°C, seguido de la reacción con el electrófilo deseado (por ejemplo cetona o aldehído) para formar el derivado hidroxialquilo.

En aún otro enfoque, puede prepararse un compuesto 6aroílpurina mediante el procedimiento descrito por Miyashita *et al.* en Chem. Pharm. Bull **46**(30), 390-399 (1998). El grupo aroílo puede reducirse después al correspondiente alcohol secundario tratándolo con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio. El alcohol terciario puede obtenerse tras tratamiento con un reactivo alquilo metálico, tal como un reactivo alquilo de Grignard, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dietiléter). Finalmente,

puede introducirse una amina mediante aminación reductora (véase anteriormente).

En los ejemplos anteriores, el grupo hidroxialquilo resultante puede alquilarse o acilarse después para formar el aboxi o acilato deseado (por ejemplo (alquil)-C(O)-O-, (aril)-C(O)-O-, (heteroaril)-C(O)-O-, etc.) utilizando procedimientos estándar bien conocidos por los expertos en la técnica. Como alternativa, el grupo hidroxi puede condensarse con otros restos para proporcionar una variedad de sustituyentes (por ejemplo sulfamilo, sulfonilo, etc.). El grupo aminoalquilo puede modificarse de modo similar para proporcionar amidas, sulfonamidas, etc.

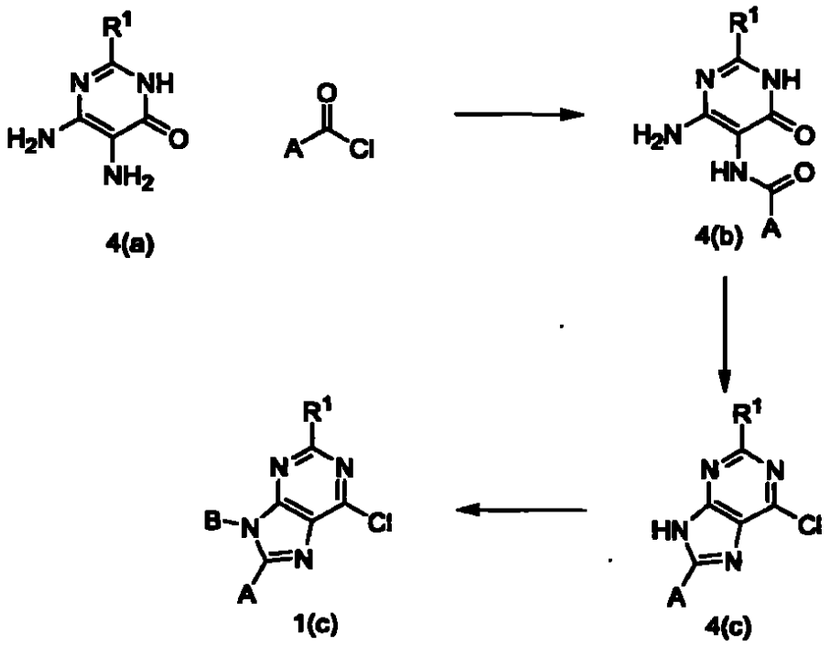
El grupo R^4 puede unirse al resto pirimidina después (como se describe anteriormente) o antes de la ciclación para dar la purina. El esquema III siguiente ilustra la introducción del grupo R^4 antes para dar la ciclación de la purina.



Esquema III

El grupo cloro del intermedio de pirimidina 1(a) puede desplazarse con el nucleófilo deseado (por ejemplo compuesto amino, alcohol, etc.) para formar el intermedio 3(a). El intermedio 3(a) puede condensarse después con un ácido aril- o heteroarilcarboxílico o derivado (por ejemplo cloruro de ácido, éster, etc.) proporcionando el compuesto de purina (I). La ciclación puede conseguirse utilizando los procedimientos descritos por Young *et al.* en J. Med. Chem., **33**, 2073-2080 (1990). Por ejemplo, el intermedio 3(a) se calienta con ácido benzoico en presencia de ácido polifosfórico (PPA) a una temperatura de aproximadamente 150°C a aproximadamente 170°C durante aproximadamente 1 hora. Como alternativa, la purina (I) deseada puede obtenerse después de calentar la diamina y el ácido arilcarboxílico a una temperatura de aproximadamente 100°C en presencia de un agente deshidratante (por ejemplo anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico) en un disolvente apropiado (por ejemplo dioxano).

El grupo B puede unirse directamente al resto purina como se ilustra en el esquema IV siguiente.



Esquema IV

El intermedio 4(a) puede acilarse en primer lugar con un cloruro de ácido. Los cloruros de ácido adecuados (ACOCl) incluyen aquellos compuestos en que A es arilo (por ejemplo cloruro de benzoílo), arilo sustituido (por ejemplo cloruro de 2-clorobenzoílo, cloruro de 4-clorobenzoílo y otros cloruros de aril ácido sustituidos), heteroarilo o heteroarilo sustituido. El compuesto 4(b) puede convertirse en el intermedio 4(c) utilizando los procedimientos descritos por H.C. Koppel en J. Org. Chem., 23, 1457 (1958) y en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 879 (1984) con agentes deshidratantes como $POCl_3$. El grupo B, siendo B arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, puede introducirse después utilizando reactivos como R^1-$B(OH)_2$, R^1-Br o R^1-I y catalizadores de Pd (véase Y. Wan *et al.* en Synthesis, 1597-1600 (2002), y las referencias contenidas en el mismo) o catalizadores de cobre (II) tales como acetato cúprico o bromuro cúprico (véase S. Ding*et al.* en

Tetrahedron Lett., **42**, 8751-8755 (2001), A. Klapars *et al.*, J. Am. Chem. Soc., **123**, 7727-7729 (2001), y las referencias contenidas en el mismo). La reacción SNAr puede ser también útil para introducir heterociclos deficientes en electrones (véase M. Medebielle en New J. Chem., **19**, 349 (1995)).

Pueden utilizarse procedimientos y/o técnicas convencionales de separación y purificación conocidas por un experto en la técnica para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Dichas técnicas serán bien conocidas por un experto en la técnica, y pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía en columna utilizando adsorbentes habituales tales como gel de sílice y cromatografía en capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (concretamente líquido-líquido).

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y utilizarse *per se* o en forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sales" designa sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención que pueden incorporarse a la molécula mediante un enlace iónico o en forma de un complejo. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto o profármaco con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato,

fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Son sales preferidas de los compuestos d la presente invención la sal mesilato, besilato y clorhidrato. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., **66**, 1-19 (1977).

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* proporcionando un compuesto de fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede tener lugar mediante diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión del uso de profármacos por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C_1-C_8), alcanoil (C_2-C_{12})oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-

(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-*N*,*N*-alquil (C_1-C_2)aminoalquilo (C_2-C_3) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_1-C_2), *N*,*N*-dialquil (C_1-C_2)carbamoilalquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3).

De forma similar, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoil (C_1-C_6)oximetilo, 1-(alcanoil (C_1-C_6)oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil (C_1-C_6)oxi)etilo, alcoxi (C_1-C_6)carboniloximetilo, *N*-alcoxi (C_1-C_6)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), α-aminoalcanoílo (C_1-C_4), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, estando independientemente seleccionado cada grupo α-aminoacilo de los L-aminoácidos de origen natural, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O\text{alquilo }(C_1\text{-}C_6))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amina, puede formarse un profármaco mediante el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, siendo cada R y R' independientemente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural-α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY', siendo Y' H, alquilo (C_1-C_6) o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$, siendo Y_0 alquilo (C_1-C_4) y siendo Y_1 alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-*N*- o di-*N*,*N*-alquil (C_1-

C_6)aminoalquilo, -$C(Y_2)Y_3$, siendo Y_2 H o metilo y siendo Y_3 mono-*N*- o di-*N,N*-alquil (C_1-C_6)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Los compuestos de la presente invención (incluyendo los intermedios de la invención) pueden contener centros asimétricos o quirales; por lo tanto, los compuestos e intermedios pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas (por ejemplo enantiómeros y diastereoisómeros). Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los intermedios y compuestos de la presente invención, así como mezclas de los mismos incluyendo mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención comprende todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un intermedio o compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto la forma *cis* como la *trans*, así como las mezclas, están comprendidas en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereoisomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo un auxiliar quiral tal como un alcohol o cloruro de ácido de Mosher quiral), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo biarilos sustituidos) y se

consideran parte de esta invención. Los enantiómeros pueden separarse también mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto las forma solvatada como no solvatada.

También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas dichas formas están comprendidas en el alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" designa isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera debaja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero de protón es un resto imidazol en el que el hidrógeno puede migrar entre los nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La presente invención comprende también compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (incluyendo intermedios) que son idénticos a los indicados en la presente memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los intermedios o compuestos de la invención incluyen

isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo aquellos marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos de tritio (concretamente ^{3}H) y carbono 14 (concretamente ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (concretamente ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o menores requisitos de dosificación), y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o ejemplos a continuación en la presente memoria, sustituyendo por un reactivo marcado isotópicamente un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y trastornos modulados por ligandos de receptor de cannabinoides (por ejemplo antagonistas de receptor CB1); por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósitos para los que se aplique el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrar a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles en o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG400, PEG300), etc., y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos por proporcionar una presentación elegante del fármaco (concretamente un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar a la fabricación del producto farmacéutico (concretamente medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo la sustancia fármaco en bruto (concretamente el compuesto de la presente invención o una forma estabilizada del compuesto (por ejemplo complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede envasarse en una variedad de modos dependiendo del procedimiento utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un envase en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen materiales tales como botes (de plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El envase puede incluir también un sistema a prueba de alteraciones para prevenir el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el envase tiene depositada una etiqueta que describe los contenidos del envase. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

La presente invención proporciona además un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides en un animal que incluye administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides (en particular receptor CB1).

Las investigaciones preliminares han indicado que las siguientes enfermedades, afecciones y/o trastornos están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides: trastornos de la alimentación (por ejemplo trastorno de alimentación compulsiva, anorexia y bulimina), pérdida o control de peso (por ejemplo reducción de la ingesta de calorías o alimento, y/o supresión del apetito), obesidad, depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, psicosis, esquizofrenia, adiciones del comportamiento, supresión de comportamientos relacionados con la recompensa (por ejemplo rechazo condicionado de lugar, tal como supresión de preferencia condicionada de lugar inducida por cocaína y morfina), abuso de sustancias, trastornos adictivos, impulsividad, alcoholismo (por ejemplo abuso, adicción y/o dependencia del alcohol, incluyendo tratamiento para abstinencia, reducción de la apetencia y prevención de la recaída de la ingesta de alcohol), abuso del tabaco (por ejemplo adicción a, cesación de y/o dependencia de fumar incluyendo tratamiento para la reducción de la apetencia y la prevención de la recaída de fumar tabaco), demencia (incluyendo pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia de envejecimiento, demencia vascular, alteración cognitiva leve, declive cognitivo relacionado con la edad y trastorno neurocognitivo leve), disfunción sexual en hombres (por ejemplo dificultad de erección), trastornos

convulsivos, epilepsia, trastornos gastrointestinales (por ejemplo disfunción de la motilidad gastrointestinal o propulsión intestinal), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson y diabetes de tipo II.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención descritos en la presente memoria son útiles para tratar enfermedades, afecciones o trastornos que están modulados por antagonistas de receptor de cannabinoides. En consecuencia, los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procesos utilizados en la presente memoria) pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria.

Otras enfermedades, afecciones y/o trastornos para los que los antagonistas de receptor de cannabinoides pueden ser eficaces incluyen: síndrome premenstrual o síndrome de la fase lúteatardía, migrañas, trastorno de pánico, ansiedad, síndrome postraumático, fobia social, alteración cognitiva en individuos sin demencia, alteración cognitiva leve no amnésica, declive cognitivo postoperatorio, trastornos asociados a comportamientos impulsivos (tales como trastornos de comportamiento perjudiciales (por ejemplo ansiedad/depresión, mejora de la función ejecutora, trastornos de tics, trastornos de la conducta y/o trastorno negativista desafiante), trastornos de la personalidad en adultos (por ejemplo trastorno de la personalidad límite y trastorno de la personalidad antisocial), enfermedades asociadas con comportamientos impulsivos (por ejemplo abuso de sustancias, parafilias y automutilación), y trastornos del control de impulsos (por ejemplo trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, ludopatía y tricotilomanía)),

trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de fatiga crónica, disfunción sexual en hombres (por ejemplo eyaculación precoz), disfunción sexual en mujeres, trastornos del sueño (por ejemplo apnea del sueño), autismo, mutismo, trastornos neurodegenerativos del movimiento, lesión de la médula espinal, lesión del sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo), apoplejía, trastornos neurodegenerativos o enfermedades tóxicas o infecciosas del SNC (por ejemplo encefalitis o meningitis), trastornos cardiovasculares (por ejemplo trombosis) y diabetes.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 7.000 mg al día. Para un adulto humano que tiene un peso corporal de aproximadamente 70 kg, es típicamente suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal. Sin embargo, puede requerirse cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se esté tratando, de la vía de administración pretendida, del compuesto particular que se esté administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente descripción. Se observa también que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, cuyas formas son también bien conocidas por un experto en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse también junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades,

afecciones y/o trastornos descritos en la presente memoria. Por lo tanto, se proporcionan también procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad tales como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apoB/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de receptor adrenérgico β_3, agonistas de receptor de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de receptor de hormona estimulante de melanocito, agonistas de receptor 5HT2c, antagonistas de hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agoristas de receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, concretamente orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas de receptor de neuropéptido Y, agentes tirominéticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de receptor de glucocorticoides, antagonistas de receptor de orexina, agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón, factores neurotróficos ciliares (tals como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína humana relacionada con el agutí (AGRP), antagonistas de receptor de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de receptor de histamina 3, agonistas de receptor de neuromedina U y similares. Otros agentes anti-obesidad,

incluyendo los agentes preferidos indicados a continuación en la presente memoria, son bien conocidos o resultarán evidentes a la vista de la presente descripción, para un experto en la técnica.

Son agentes anti-obesidad especialmente preferidos los seleccionados del grupo constituido por orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina y pseudoefedrina. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensata.

Los agentes anti-obesidad representativos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas y procedimientos de la invención pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo la sibutramina puede prepararse como se describe en la patente de EE.UU. nº 4.929.629; la bromocriptina puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 3.752.814 y 3.752.888 y el orlistat puede prepararse como se describe en las patentes de EE.UU. nº 5.274.143, 5.420.305, 5.540.917 y 5.643.874. Todas las patentes de EE.UU. anteriormente citadas se incorporan a la presente memoria como referencia.

Otros agentes farmacéuticos adecuados que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes dIEPñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo agonistas parciales de receptor de nicotina, clorhidrato de bupropión (también conocido con el nombre comercial Zyban™) y terapias de sustitución de nicotina), agentes para tratar la disfunción eréctil (por ejemplo agentes dopaminérgicos tales como apomorfina), agentes anti-ADHD (por ejemplo Ritalin™, Strattera™, Concerta™ y Adderall™), y agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas

opioides (por ejemplo naltrexona (también conocida con el nombre comecial ReVia™) y nalmefeno), disulfiram (también conocido con el nombre comercial Antabuse™) y acamprosato (también conocido con el nombre comercial Campral™)). Además, pueden coadministrarse también agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, tales como benzodiacepinas, betabloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (Neurontin™). El tratamiento para el alcoholismo se administra preferiblemente en combinación con terapia de comportamiento, incluyendo componentes tales como terapia de potenciación motivacional, terapia de comportamiento cognitivo y referencia a grupos de autoayuda, incluyendo Alcohólicos Anónimos (AA).

Otros agentes farmacéuticos que pueden ser útiles incluyen agentes antihipertensivos; antidepresivos (por ejemplo clorhidrato de fluoxetina (Prozac™)), agentes para la mejora cognitiva (por ejemplo clorhidrato de donepezilo (Aircept™) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa); agentes neuroprotectores (por ejemplo memantina); medicaciones antipsicóticas (por ejemplo ziprasidona (Geodon™), risperidona (Risperdal™) y olanzapina (Zyprexa™)), insulina y análogos de insulina (por ejemplo insulina LysPro); GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH_2; sulfonilureas y análogos de las mismas: cloropropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glypizide®, glimepirida, repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina, buformina; antagonistas de α2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxán, efaroxán, fluparoxán; otros secretagogos de insulina: linoglirida, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos® (pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia™ (BRL49653);

inhibidores de la oxidación de ácidos grasos: clomoxir, etomoxir; inhibidores de α-glucosidasa: acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25.637, camiglibosa, MDL-73.945; β-agonistas: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316.243; inhibidores de fosfodiesterasa: L-386.398; agentes reductores del nivel de lípidos: benfluorex, fenfluramina; vanadato y complejos de vanadio (por ejemplo Naglivan®) y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; inhibidores de la gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994, pramlintida (Symlin™), AC 2993, nateglinida, inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo zopolrestat), inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de tipo 1 del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-1) y/o inhibidores de la biosíntesis de colesterol o de la absorción de colesterol, especialmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa o un inhibidor de HMG-CoA sintasa, o un inhibidor de la expresión génica de HMG-CoA reductasa o sintasa, un inhibidor de CETP, un secuestrante de ácido biliar, un fibrato, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de escualeno sintetasa, un antioxidante o niacina. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con un compuesto de origen natural que actúa reduciendo los niveles de colesterol plasmático. Dichos compuestos de origen natural se denominan habitualmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de la planta *Hoodia* y niacina.

La dosificación del agente farmacéutico adicional depende generalmente de una serie de factores, incluyendo la salud del sujeto que se está tratando, la extensión del tratamiento deseado, la naturaleza y tipo de la terapia

concurrente, si la hubiera, y la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación del agente farmacéutico adicional está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo al día. Sin embargo, puede requerirse también cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se está tratando, de la vía de administración pretendida, del agente anti-obesidad particular que se está administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular está también dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente descripción.

Según los procedimientos de la invención, se administra un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional a un sujeto necesitado de dicho tratamiento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención pueden administrarse el compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico distinto (por ejemplo un agente antiobesidad, agonista parcial de receptor de nicotina, agente anti-ADHD, agente dopaminérgico o antagonista opioide) separadamente o en la composición farmacéutica que comprende ambos. Se prefiere generalmente que dicha administración sea oral. Sin embargo, si el sujeto que se está tratando es incapaz de tragar, o la

administración oral está alterada o es indeseable por otro lado, puede ser apropiada la administración parenteral o transdérmica.

Según los procedimientos de la invención, cuando se administra conjuntamente una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico, dicha administracón puede ser secuencial o simultánea en el tiempo, prefiriéndose generalmente el procedimiento simultáneo. Para administración secuencial, pueden administrarse un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional en cualquier orden. Se prefiere generalmente que dicha administración sea oral. Se prefiere especialmente que dicha administración sea oral y simultánea. Cuando se administran secuencialmente un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional, la administración de cada uno puede ser mediante el mismo o diferentes procedimientos.

Según los procedimientos de la invención, se administra preferiblemente un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos un agente farmacéutico adicional (designado en la presente memoria como "combinación") en forma de una composición farmacéutica. En consecuencia, puede administrarse un compuesto de la presente invención o una combinación a un paciente separada o conjuntamente en cualquier forma de dosificación oral, rectal, transdérmica, parenteral (por ejemplo intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo en polvo, ungüento o gota) o bucal o nasalconvencional.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral incluyen generalmente soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o

no acuosas estériles y polvos estériles farmacéuticamente aceptables para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluyendo disolventes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también excipientes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones puede realizarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede lograrse mediante el uso de agentes capaces de retardar la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólida, se mezcla un compuesto de la presente invención o una combinación con al menos un excipiente farmacéutico habitual inerte (o vehículo) tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o extensores (por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico y similares); (b)

aglutinantes (por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga y similares): (c) humectantes (por ejemplo glicerol y similares); (d) agentes disgregantes (por ejemplo agaragar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio y similares); (e) retardadores de la solución (por ejemplo parafina y similares); (f) aceleradores de la absorción (por ejemplo compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes de tamponación.

Pueden utilizarse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura rellenas utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólidas tales como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes opacificantes, y pueden ser también de una composición tal que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebido que pueden utilizarse son sustancias poliméricas

y ceras. El fármaco puede estar también en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente citados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen demaíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede incluir también excipientes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las suspensiones, además del compuesto de la presente invención o la combinación, pueden comprender además agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agaragar y tragacanto y mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para administración rectal o vaginal comprenden preferiblemente supositorios, que pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes o vehículos no

irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios que sea sólida a temperatura ambiente ordinaria perolíquida a la temperatura corporal, y por lo tanto que se funda en el recto o la cavidad vaginal liberando así el componente o componentes activos.

Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad pueden comprender ungüentos, polvos, pulverizadores e inhaladores. Los fármacos se mezclan en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y pueden ser necesarios conservantes, tampones o propelentes. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares se pretende que estén también incluidas en el alcance de la presente invención.

Los siguientes párrafos describen formulaciones, dosificaciones, etc. ejemplares útiles para animales no humanos. La administración del compuesto de la presente invención y combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad puede efectuarse por vía oral o no oral (por ejemplo por inyección).

Se administra una cantidad tal de un compuesto de la presente invención o combinación de un compuesto de la presente invención con un agente anti-obesidad que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, una dosis diaria que se administra por vía oral a un animal está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal.

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) puede disponerse en el agua de bebida de modo que se ingiere

una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro de agua diario. El compuesto puede medirse directamente en el agua de bebida, preferiblemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

Convenientemente, puede añadirse también un compuesto de la presente invención (o combinación) directamente al pienso, como tal, o en forma de un suplemento de pienso animal, también designado como premezcla o concentrado. Se emplea más habitualmente una premezcla o concentrado del compuesto en un vehículo para la inclusión del agente en el pienso. Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, según se desee, tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de semilla de lino, harina de mazorca de maíz y harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos y mezclas minerales tales como las empleadas habitualmente en piensos para aves de corral. Un vehículo particularmente eficaz es el pienso animal respectivo mismo; es decir, una pequeña porción de dicho pienso. El vehículo facilita una distribución uniforme del compuesto en el pienso acabado con el que se mezcla la premezcla. Preferiblemente, el compuesto se mezcla concienzudamente con la premezcla y, posteriormente, el pienso. A este respecto, el compuesto puede dispersarse o disolverse en un vehículo oleoso adecuado tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y después mezclarse con el vehículo. Se apreciará que las proporciones del compuesto en el concentrado son capaces de una amplia variación, puesto que la cantidad de compuesto en

el pienso acabado puede ajustase mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener el nivel deseado de compuesto.

Pueden mezclarse concentrados de alta potencia por el fabricante de piensos con un vehículo proteico tal como harina de aceite de soja u otras harinas, como se describen anteriormente, para producir suplementos concentrados que son adecuados para alimentación directa a los animales. En dichos casos, se permite a los animales consumir la dieta habitual. Como alternativa, dichos suplementos concentrados pueden añadirse directamente al pienso para producir un pienso acabado equilibrado nutricionalmente que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas se mezclan concienzudamente mediante procedimientos estándar, tales como en un mezclador de doble husillo, para asegurar la homogeneidad.

Si el suplemento se utiliza como aderezo superior para el pienso, ayuda igualmente a asegurar la uniformidad de la distribución del compuesto a lo largo de la parte superior del pienso aderezado.

Se preparan generalmente el agua de bebida y el pienso eficaces para aumentar la deposión de carne magra y para mejorar la relación de carne magra a grasa mezclando un compuesto de la presente inverción con una cantidad suficiente de pienso animal, para proporcionar de aproximadamente 10^{-3} a aproximaamente 500 ppm del compuesto en el pienso o el agua.

El pienso medicado para cerdos, vacas, ovejas y cabras preferido contiene generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 g de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso,

siendo la cantidad óptima para estos animales de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 g por tonelada de pienso.

Los piensos preferidos para aves de corral y animales domésticos contienen habitualmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 g, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 g de un compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de pienso.

Para administración parenteral en animales, los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden preparase en forma de una pasta o un aglomerado y administrarse en forma de un implante, habitualmente bajo la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se busca el aumento de la deposición de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa.

En general, la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación) para proporcionar al animal de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día de peso corporal del fármaco. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, vacas, ovejas, cabras y animales domésticos está en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg/día de peso corporal de fármaco.

Las formulaciones de pasta pueden prepararse dispersando el fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares.

Los aglomerados que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación pueden prepararse mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente tal como carbowax, cera de carnauba y similares, y puede

añadirse para mejorar el proceso de aglomeración un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio.

Por supuesto, se reconoce que pueden administrarse más de un aglomerado a un animal para conseguir el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento de la deposión de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa deseados. Además, pueden hacerse también implantes periódicamente durante el periodo de tratamiento animal para mantener el nivel de fármaco aprqpiado en el cuerpo del animal.

La presente invención tiene diversos rasgos veterinarios ventajosos. Para el propietario del animal doméstico o veterinario que desee aumentar la magrez y/o rebajar la grasa indeseada de animales domésticos, la presente invención proporciona los medios mediante los que puede conseguirse esto. Para criadores de aves de corral, vacas y cerdos, la utilización del procedimiento de la presente invención proporciona animales más magros que cuentan con precios de venta más altos en la industria cárnica.

Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos. Ha de entenderse, sin embargo, que las realizaciones de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que serán conocidas otras variaciones de las mismas, o resultarán evidentes a la vista de la presente descripción para un experto en la técnica.

EJEMPLOS

A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH),

Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ) y AstraZeneca Pharmaceutcals (Londres, Inglaterra).

Procedimientos experimentales generales

Se registraron los espectros de RMN en un Varian Unity™ 400 ó 500 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 y 500 MHz de ^1H, respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) respecto al disolvente residual como referencia interna. Las formas de pico se designan de la manera siguiente: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho; s m a singlete muy ancho; ma, multiplote ancho; 2s, dos singletes. En algunos casos, se dan sólo los picos representativos de ^1H-RMN.

Los espectros de masas se registraron mediante análisis de flujo directo utilizando modos de barrido de ionización química a presión atmosférica positivo y negativo (IQPA). Se utilizó un espectrómetro de masas IQPA/EM modelo ZMD de Waters equipado con un sistema de tratamiento de líquidos Gilson 215 para llevar a cabo los experimentos.

El análisis de espectrometría de masas se obtuvo también mediante un procedimiento de gradiente de HPLC-FI para separación cromatográfica. La identificación del peso molecular se registró mediante modos de barrido de ionización por electropulverización (EP) positivo y negativo. Se utilizó un espectrómetro de masas EM/IEP modelo ZMD o LCZ de Waters/Micromass equipado con un sistema de tratamiento de líquidos Gilson 215 y un DAD HP 1100 para llevar a cabo los experimentos.

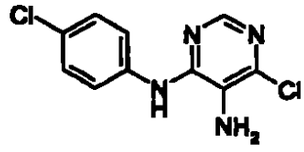
Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contenían $^{35}Cl/^{37}Cl$ y 1:1 para iones que contenían $^{79}Br/^{81}Br$) y se da sólo el ión de masa inferior. Los picos de EM se reseñan para todos los ejemplos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) utilizando la línea D del sodio (λ= 589 nm) a la temperatura indicada y se reseñan de la manera siguiente $[\alpha]_D^{temp}$, concentración (c= g/100 ml) y disolvente

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Baker™ (40 µm; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) a baja presión de nitrógeno. La cromatografía radial se realizó utilizando un Chromatotron™ (Harrison Research)

Preparación de Intermedios clave

Preparación del intermedio 6-cloro-N4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina (I-(1A-1)a):

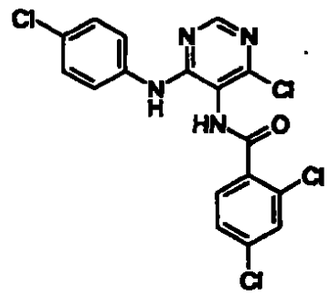


I-(1A-1)a

Se suspendieron 5-amino-4,6-dicloropirimidina (5,00 g, 29 mmol) y 4-cloroanilina (4,71 g, 36 mmol) en 80 ml de H_2O y 12 ml de etanol. Se añadió HCl concentrado (1,2 ml, 14,5 mmol) a temperatura ambiente, seguido del calentamiento de la reacción a 82°C. Después de agitar durante 19 horas, la

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas. El precipitado se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con agua seguida de hexanos. Después de secar a vacío, se obtuvo I-(1A-1)a en forma de un sólido blanquecino (7,38 g, 98%): EM IEP+ (M+1) 255,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

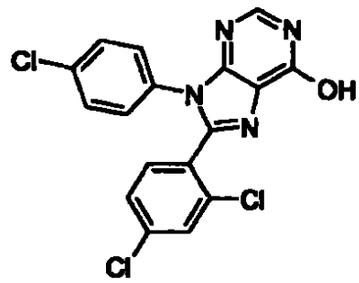
Preparación del intermedio 2,4-dicloro-N-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]benzamida (I-(1A-1)b:



I-(1A-1)b

Se enfrió a 0°C 6-cloro-*N*4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina I-(1A-1)a (34 g, 134 mmol) en piridina (150 ml) y se añadió a ésta cloruro de 2,4 diclorobenzoílo (25 ml, 178 mmol). La reacción se permitió calentar a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado sólido se recogió mediante filtración a vacío y se secó a alta presión, proporcionando el compuesto del título I-(1A-1)b en forma de un sólido incoloro (14 g, 25%). La solución de piridina se concentró a presión reducida y después se trituró con metanol (500 ml), proporcionando material adicional (35 g, 60%): EM IEP+ (M+1) 427,4; ^{1}H-RMN: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,08 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 2,0 Hz, 2H), 7,64-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

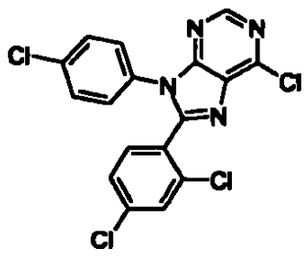
Preparación del intermedio 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-ol (I-(1A-1)c):



I-(1A-1)c

Se calentó a reflujo durante 7 horas una suspensión de 2,4dicloro-*N*-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]benzamida I-(1A-1)b (48 g, 0,11 mol) en ácido acético (1 l). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, el producto (agujas incoloras) se recogió mediante filtración a vacío, y el sólido se lavó con ácido acético adicional, acetato de etilo y después éter. El producto se secó durante una noche a alto vacío, proporcionando el compuesto del título I-(1A-1)c (32 g, 73%) en forma de un sólido incoloro esponjoso. Las aguas madre se concentraron a presión reducida y el sólido cristalizó con metanol, proporcionando material adicional (16 g) en forma de un sólido incoloro: pf: 314-315°C; EM IEP+ (M+1) 391,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,61 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,31 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

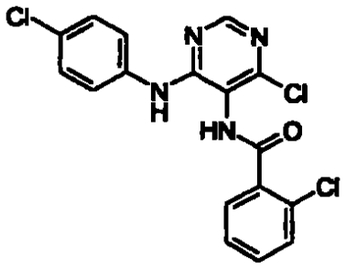
Preparación del intermedio 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina (I-(1A-1)d):



I-(1A-1)d

Se calentó a reflujo 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-ol I-(1A-1)c (6,5 g, 17 mmol) en $POCl_3$ (3 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo y se vertió en hielo. La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado; las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en cloruro de metileno/dietiléter 1:1 (200 ml) y después se filtró para eliminar el material de partida residual. La concentración de la fase orgánica proporcionó el compuesto del título I-(1A-1)d en forma de una espuma amarilla (5,8 g, 85%): EM IEP+ (M+1) 411,4; ^{1}H-RMN: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,83 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,56 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, *J*= 6,7 Hz, 2H).

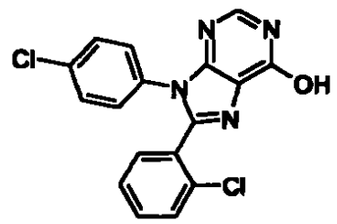
Preparación del intermedio 2-cloro-N-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]benzamida (I-(4A-7)a):



I-(4A-7)a

Se disolvió 6-cloro-*N*4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina I-(1A-1)a (1,00 g, 3,92 mmol) en 6 ml de *N,N*-dimetilacetamida, proporcionando una solución marrón transparente. Después de enfriar a 5°C, se añadió cloruro de 2-clorobenzoílo puro (0,80 g, 4,34 mmol) durante 1 minuto. La solución secalentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La adición de agua (15 ml) provocó la apariciónde un precipitado blanco La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente, después el precipitado se recogió mediante filtración a vacío, aclarando con H_2O y después hexanos. El sólido se secó adicionalmente a vacío, proporcionando I-(4A-7)a en forma de un sólido incoloro (1,27 g, 82%): EM IQPA (M+1) 393,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (dd, *J*= 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,40 (m, 7H).

Preparación del intermedio 9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-ol (I-(4A-7)b):

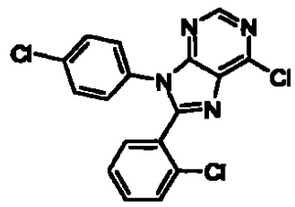


I-(4A-7)b

Se añadió H_2SO_4 puro (410 µl, 7,4 mmol) a una suspensión de 2-cloro-*N*-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]benzamida I-(4A-7)a (1,00 g, 2,54 mmol) en isopropanol (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 8 horas, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y agitación durante 16 horas. Se añadieron a la solución heterogénea 20 ml de

agua para promover la precipitación adicional del producto. Después de agitar durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, el sólido se recogió en un embudo de vidrio sinterizado, aclarando con agua seguida de hexanos. El producto se secó adicionalmente a presión reducida, proporcionando I-(4A-7)b en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 80%): ^{1}H-RMN: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,57 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 4,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*= 7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,33-7,29 (m, 2H).

Preparación del intermedio 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purina (I-(4A-7)c):

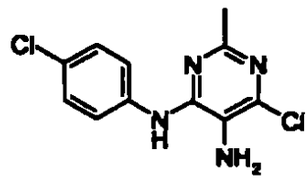


I-(4A-7)c

Se suspendió 9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-ol I-(4A-7)b (2,49 g, 6,97 mmol) en 50 ml de tolueno. Se añadió trietilamina (1,07 ml, 7,68 mmol) seguida de la adición de $POCl_3$ (720 µl, 7,72 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 23 horas, proporcionando una solución naranja transparente. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con isopropanol (50 ml) y después se concentró adicionalmente a presión reducida hasta que apareció en la solución una copiosa cantidad de precipitado. La suspensión concentrada se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 2 horas. El precipitado se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con isopropanol frío, proporcionando después de secar a vacío I-(4A-

7)c en forma de un sólido blanquecino (2,13 g, 82%): EM IEP+ (M+1) 375,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,76 (d, *J*= 7,46, 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,40 (m, 7H).

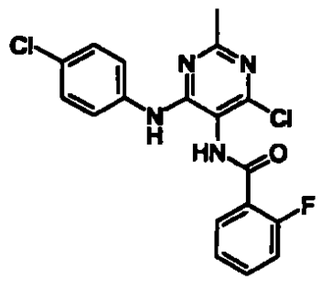
Preparación del intermedio 6-cloro-N-4-(4-clorofenil)-2-metilpirimidin-4,5-diamina (I-(7A-80)a):



I-(7A-80)a

Se combinaron 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-ilamina (100 mg, 0,56 mmol) y 4-clorofenilamina (86 mg, 0,68 mmol) en H_2O (1,5 ml) y etanol/HCl 10:1 (0,24 ml) y se calentó a reflujo durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se le añadió H_2O. El producto se recogió por filtración y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto deseado I-(7A-80)a en forma de un sólido de color tostado (173 mg) que se procesó en bruto: EM IEP+ (M+1) 269,2.

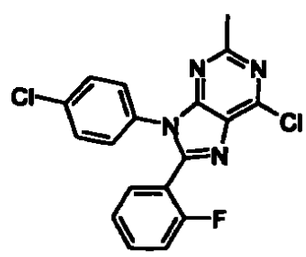
Preparación del intermedio N-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)-2-metilpirimidin-5-il]-2-fluorobenzamida (I-(7A-80)b):



I-(7A-80)b

Se añadió cloruro de 2-fluorobenzoílo (93 µl, 0,78 mmol) a 6-cloro-N4-(4-clorofenil)-2-metilpirimidin-4,5-diamina I-(7A-80)a (173 mg) y piridina (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción no se había completado en ese tiempo, de modo que se añadieron 1,5 equivalentes adicionales de cloruro de 2-fluorobenzoílo a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se extrajo de una solución saturada de $NaHCO_3$ con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad, proporcionando el producto bruto deseado I-(7A-80)b (0,25 g): EM IEP+ (M+1) 391,2.

Preparación del intermedio 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-9H-purina (I-(7A-80)c):

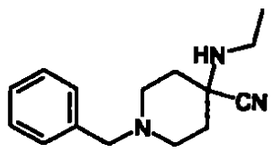


I-(7A-80)c

Se trató una solución de *N*-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)-2-metilpirimidin-5-il]-2-fluorobenzamida I-(7A-80)b (0,25 g) en dioxano (6 ml) con anhídrido cíclico del ácido propanofosfórico (PPAA) al 50% en acetato de etilo (0,6 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. Se determinó que el producto era una mezcla del producto deseado y el compuesto hidroxi (desplazamiento del átomo de cloro). La reacción se concentró por lo tanto a presión reducida y se calentó durante una noche a reflujo en $POCl_3$ (6 ml). La mezcla de reacción se

concentró hasta sequedad, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en hielo. Se añadió a continuación una solución saturada de $NaHCO_3$ y se agitó la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante placa preparativa de TLC utilizando 5% de metanol/cloruro de metileno como disolvente, obteniéndose el compuesto deseado I-(7A-80)c (88 mg, rendimiento del 42% a partir de 4,6-dicloro-2-isopropilpirimidin-5-ilamina) en forma de un sólido: EM ESI+ (M+1) 373,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-6,90 (m, 8H), 2,76 (s, 3H).

Preparación del intermedio 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo (I-(7A-80)d):

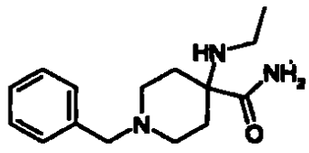


I-(7A-80)d

Se añadió clorhidrato de etilamina (2,69 g, 32,3 mmol) en agua (3 ml) a una solución de 4-*N*-bencilpiperidona (5,69 g, 29,5 mmol) en etanol (4,2 ml) enfriada en baño de hielo, manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 10°C. Se añadió una solución de KCN (2,04 g 31,3 mmol) en agua (7 ml) a la solución de reacción durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10°C. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió isopropanol (10 ml) a la mezcla de reacción, proporcionando dos fases distintas: la fase acuosa incolora inferior y la fase orgánica naranja superior. La fase orgánica se separó y agitó con agua (30 ml) durante 30 minutos. La fase orgánica se separó (la

fase orgánica naranja es ahora la fase inferior) y el aceite naranja se diluyó en CH_2Cl_2 (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío, proporcionando I-(7A-80)d en forma de un aceite naranja (6,05 g, 84%): EM IQPA+ (M+1) 244,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,32 (d, *J*= 4,1 Hz, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,75 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,14 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-(7A-80)e):

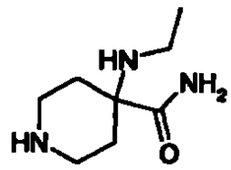


I-(7A-80)e

Se trató gota a gota una solución de 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo I-(7A-80)d (0,58 g, 2,38 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) enfriado en baño de hielo con H_2SO_4 (1,8 ml, 33 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. La reacción se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después de terminar de agitar, se separó la fase naranja pálido espesa inferior de H_2SO_4, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado, manteniendo la temperatura interna por debajo de 55°C. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionado I-(7A-80)e en forma de un aceite naranja pálido que solidifica a un sólido de color melocotón tras reposo (0,54 g,

87%): EM IQPA+ (M+1) 262,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,34-7,30 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,47 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,41 (s a, 1H), 1,09 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

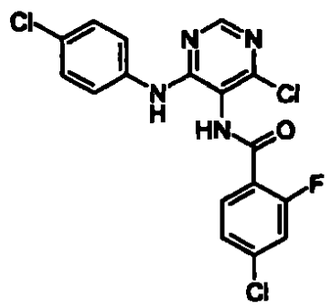
Preparación del intermedio amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (I-(7A-80)f):



I-(7A-80)f

Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua, 1,48 g) a una solución de amida del ácido 1-bencil-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico I-(7A-80)e (7,39 g, 28,3 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se dispuso en un agitador Parr® y se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y después se concentró hasta un sólido incoloro (4,84 g, cuantitativo): EM IQPA+ (M+1) 172,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,89 (ddd, *J*= 12,9, 8,7, 3,3 Hz, 2H), 2,75 (ddd, *J*= 12,9, 6,6, 3,7 Hz, 2H), 2,45 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,95 (ddd, *J*= 13,7, 8,3, 3,7 Hz, 2H), 1,55 (ddd, *J*= 13,7, 6,6, 3,3 Hz, 2H), 1,08 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

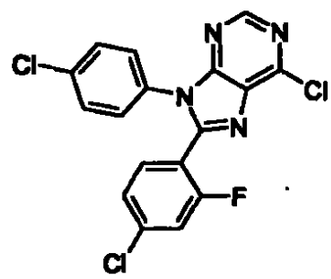
Preparación del intermedio 4-cloro-N-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]-2-fluorobenzamida (I-(7A-91)a):



I-(7A-91)a

Se enfrió a 0°C 6-cloro-*N*4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina I-(1A-1)a (6,6 g, 26 mmol) en piridina (30 ml) y se añadió cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzoílo (5 g, 26 mmol). La reacción se permitió calentar después a temperatura ambiente durante una noche. La reacción heterogénea se diluyó con etanol (50 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Los sólidos se suspendieron en tolueno, que se eliminó después a presión reducida para eliminar el etanol residual. El sólido se suspendió en dietiléter y después se recogió por filtración, proporcionando I-(7A-91)a (8,3 g, 78%): EM IQPA+ (M+1) 409,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 10,60 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (t, *J*= 8,1 Hz, 1H), 8,46-8,40 (m, 3H), 8,28 (dd, *J*= 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

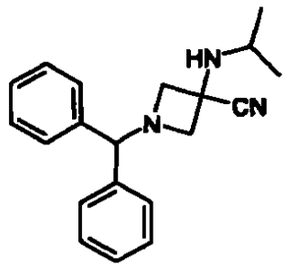
Preparación del intermedio 6-cloro-8-(4-cloro-2-fluorofenil)-9-(4-clorofenil)-9H-purina (I-(7A-91)b):



I-(7A-91)b

Se calentó a reflujo una suspensión de 4-cloro-*N*-[4-cloro-6-(4-clorofenilamino)pirimidin-5-il]-2-fluorobenzamida I-(7A-91)a (8,3 g, 20 mmol) en $POCl_3$ (100 ml). La reacción marrón claro se volvió homogénea a las 2 horas. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite viscoso. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se vertió en hielo/bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cristalización con dietiléter proporcionó el producto I-(7A-91)b (5,8 g, 73%) en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 393,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 7,72 (t, *J*= 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 3H).

Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(7A-106)a):

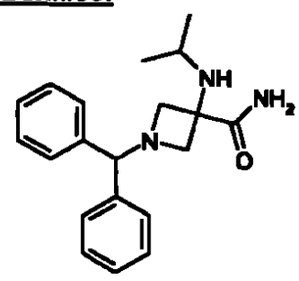


I-(7A-106)a

Se añadió isopropilamina (1,26 ml, 14,8 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (3,20 g, 13,5 mmol) en etanol (100 ml) enfriado en baño de hielo, seguido de la adición gota a gotade HCl concentrado acuoso (1,23 ml, 14,8 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de NaCN (0,727 g, 14,8 mmol) en agua (30 ml) a la mezcla de reacción durante 7 minutos. La reacción se calentó después a temperatura

ambiente y se agitó durante una noche. Después de concentrar la reacción hast la mitad del volumen a vacío, se extrajo después de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando un aceite (3,17 g) que era cianhidrina a cetona 2:1, a juzgar por ^{1}H-RMN y CLEM. Se trató una solución del residuo en metanol (17 ml) con isopropilamina (2,3 mmol, 27 mmol) y después ácido acético (1,6 ml, 27 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió NaCN sólido (330 mg, 6,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró a vacío y después se extrajo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando I-(7A-106)a en forma de una espuma oscura (3,41 g, 83%): EM IQPA+ (M+1) 306,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,45-7,42 (m, 4H), 7,31-7,18 (m, 6H), 4,42 (s, 1H), 3,68 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,11 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 3,07 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 1,01 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

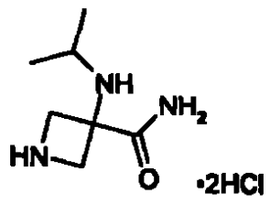
Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico:



I-(7A-106)b

Se trató gota a gota una solución de 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(7A-106)a; 3,40 g, 11,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriado en baño de hielo con H_2SO_4 (5,95 ml, 111 mmol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 11. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionando una espuma bruta (3,3 g) que se purificó después en una columna Biotage™ Flash 40 M utilizando 0-2% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título I-(7A-106)b (2,32 g, 64%) en forma de un sólido marrón: EM IEP+ (M+1) 324,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,24 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,15 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,53 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,06 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,90 (septuplete, *J*= 6,4 Hz, 1H), 0,97 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3 isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(7A-106)c):

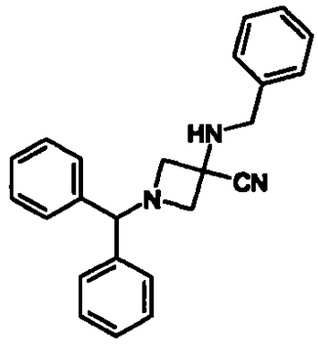


I-(7A-106)c

Se añadió HCl 1 M en éter (14,8 ml, 14,8 mmol) a una solución de amida del ácido 1-benzhidril-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(7A-106)b; 2,28 g, 7,05 mmol) en metanol (100 ml), y después agua (10 ml). Después de la

adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (60% de agua, 1,43 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite® y después se concentró a vacío. El residuo se concentró después a vacío con tolueno (2x), acetonitrilo (2x) y después metanol, proporcionando I-(7A-106)c (1,59 g, 98%) en forma de un sólido de color tostado: EM IQPA+ (M+1) 158,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,71 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H), 4,60 (d, *J*= 13,3 Hz, 2H), 3,49 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 1,34 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(13A-9)a):

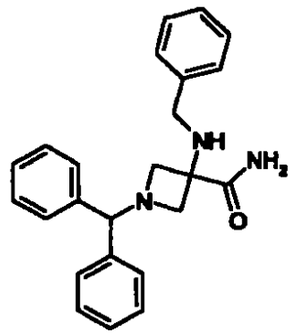


I-(13A-9)a

Se añadió bencilamina (1,6 ml, 15 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (3,3 g, 14 mmol) en metanol (35 ml), y después ácido acético (0,88 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió NaCN sólido en porciones (0,76 g, 15 mmol) durante 2 minutos y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción, que contenía ahora un precipitado, se enfrió y después se agitó a temperatura

ambiente. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se aclaró con un pequeño volumen de metanol frío y después se secó a vacío, proporcionando I-(13A-9)a en forma de un sólido (3,56 g, 72%): EM IQPA+ (M+1) 354,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,35 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,31-7,20 (m, 7H), 7,16 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,48 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,05 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(13A-9)b):

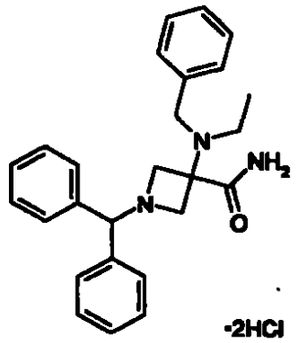


I-(13A-9)b

Se trató gota a gota una solución de 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carbonitrilo I-(13A-9)a (3,45 g, 9,76 mmol) en cloruro de metileno (55 ml) enfriado en un baño de hielo con H_2SO_4 (8,1 ml, 0,15 mol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 10. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando un sólido marrón. La trituración de este material con hexanos/dietiléter proporcionó

un sólido de color tostado claro que se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con hexanos adicionales y se secó a vacío, proporcionando I-(13A-9)b (3,34 g, 92%): EM IEP+ (M+1) 372,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,35 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 7,31-7,22 (m, 7H), 7,16 (t, *J*= 7,7 Hz, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,48 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,16 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 1-benzhidril-3-(benciletilamino)azetidin-3-carboxílico (I-(13A-9)c:



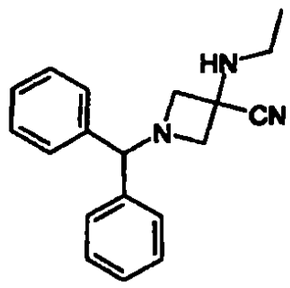
I-(13A-9)c

Se trató una suspensión de amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílico I-(13A-9)b (3,06 g, 8,24 mmol) en metanol (80 ml) enfriado en un baño de hielo con ácido acético (2,4 ml, 41 mmol), acetato de sodio (6,8 g, 82 mmol) y acetaldehído (1,8 ml, 41 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió $NaCNBH_3$ (6,24 mg, 9,9 mmol) en porciones. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla se permitió calentar después a temperatura ambiente y agitar durante una noche. La reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo después de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a

vacío, proporcionando el producto bruto (3,8 g): EM IQPA+ (M+1) 400,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,41-7,37 (m, 6H), 7,29-7,22 (m, 6H), 7,20-7,12 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,12 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 2,56 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 0,85 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Para purificación, se trató gota a gota una solución de la base libre en metanol (75 ml) con HCl 1 M en dietiléter (21 ml) durante 5 minutos. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida, seguido de concentración de la adición de metanol (2x) y después etanol. El residuo se suspendió depués y se agitó en isopropanol (3 ml), añadiendo lentamente dietiléter (50 ml). Después de agitar durante 45 minutos, los sólidos se aislaron después mediante filtración a vacío, se lavaron con éter y se secaron a vacío, proporcionando I-(13A-9)c (4,4 g, cuantitativo): EM IQPA+ (M+1) 400,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,25 (m a, 15H), 5,76 (s a, 1H), 4,21 (s a, 4H), 3,93 (s m a, 2H), 1,02 (s a, 3H).

Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(13A-9)d):

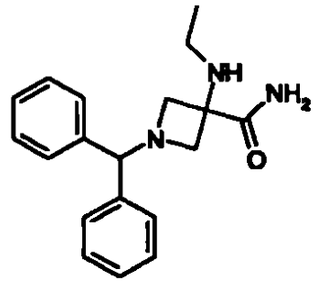


I-(13A-9)d

Se añadió clorhidrato de etilamina (4,2 g, 52 mmol) a una mezcla de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (9,5 g, 40 mmol) en metanol (30 ml) y después ácido

acético (3,0 ml, 52 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió KCN sólido (3,4 g, 52 mmol) y la mezcla homogénea se calentó a 60°C durante una noche. La reacción se enfrió y después se concentró a vacío. El residuo se extrajo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y después se concentraron a vacío, proporcionando I-(13A-9)d en forma de un sólido incoloro (11,7 g, cuantitativo): EM EP+ (M+1) 292,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,26 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,17 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,54 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,25 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 2,61 (s, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,11 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(13A-9)e):

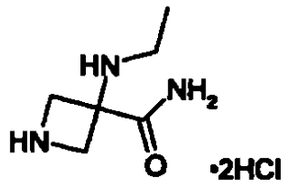


I-(13A-9)e

Se trató gota a gota una solución vigorosamente agitada de 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(13A-9)d; 11,7 g, 40 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) enfriado en un baño de hielo con H_2SO_4 (22 ml, 0,4 mol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado a pH 11. Los sólidos

blanquecinos que se formaron durante la inactivación se recogieron mediante filtración a vacío. La mezcla acuosa se extrajo después con cloruro de metileno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionando sólidos adicionales. Los sólidos combinados se agitaron durarte 1 hora en acetato de etilo (150 ml) y después se recogieron mediante filtración a vacío, proporcionando I-(13A-9)e (9,2 g, 74%) en forma de un sólido; EMES+ (M+1) 310,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,1 Hz, 4H), 7,25 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,16 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 3,44 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 3,11 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 2,47 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 1,10 (t, *J*= 7,3 Hz, 3H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de amida del ácido 3 etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(13A-9)f):



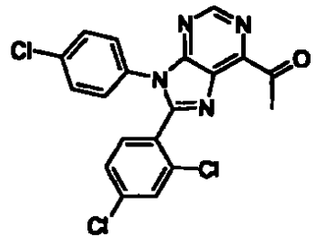
I-(13A-9)f

Se añadió $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (30% de agua; 0,13 g) a una solución de sal clorhidrato de amida del ácido 1-benzhidril-3-(benciletilamino)azetidin-3-carboxílico (I-(13A-9)c; 0,66 g, 1,4 mmol) en metanol (25 ml). La mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol (200 ml), se filtró a través de un disco de filtrado de 0,45µm y después se concentró hasta un sólido. El residuo se trituró con dietiéter, se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con éter y después se secó a vacío,

proporcionando I-(13A-9)f (298 mg, 98%): EM IQPA+ (M+1) 144,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 4,56 (s, 4H), 3,00 (c, *J*= 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Como alternativa, se añadió HCl 1 M en éter (75 ml, 75 mmol) a una solución de amida del ácido 1-benzhidril-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico (I-2A-1g; 9,2 g, 30 mmol) en metanol (150 ml) a 0°C. La mezcla se concentró hasta 2/3 de volumen para eliminar el éter a vacío, y después se añadió metanol para llevar el volumen de reacción a 150 ml. Esto se repitió una segunda vez. Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua; 2,3 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (311 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con metanol (350 ml), se filtró a través de Celite® aclarando con metanol adicional. Las fracciones de metanol se filtraron a través de un disco de filtrado de 0,45µm, y después se concentraron a presión reducida proporcionando un residuo sólido que se trituró con dietiléter, se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con éter y después se secó a vacío, proporcionando I-(13A-9)f (6,3 g, 91%) en forma de un sólido de color tostado.

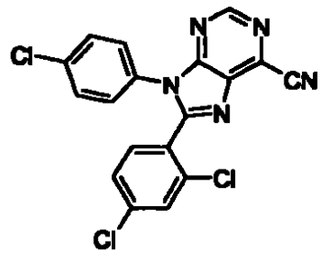
Preparación del intermedio 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]etanona (I-(15A-1)a):



I-(15A-1)a

Se desgasificó una solución de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (202 mg, 0,49 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (60 mg, 0,049 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) y se añadió (1-etoxivinil)estannano de tributilo (250 µl, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C hasta que se completó, según muestra la TLC. Se añadió una solución de H_2O/HCl conc. 2:1 (1,5 ml) a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó mediante placa preparativa de TLC utilizando 30% de acetato de etilo/hexanos como disolverte, proporcionando el producto deseado I-(15A-1)a (50 mg, 25%): EM IEP+ (M+1) 417,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,11 (s, 1H), 7,589 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H).

Preparación del intermedio 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-carbonitrilo (I-(16A-1)a):

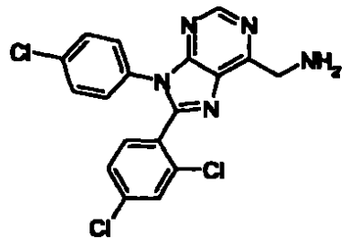


I-(16A-1)a

Se disolvió 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (200 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 0°C. Se añadieron cianuro de tetrabutilamonio (236 mg, 0,98 mmol) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano

(173 mg, 1,5 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 30% de acetato de etilo/hexanos como eluyente, obteniéndose el producto deseado I-(16A-1)a (215 mg, cuant.): EM IEP+ (M+1) 400,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 7,57 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

Preparación del intermedio C-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]metilamina (I-(16A-1)b):

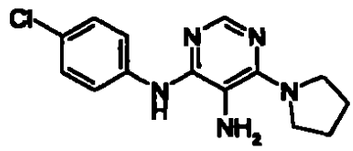


I-(16A-1)b

Se disolvió 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-carbonitrilo I-(16A-1)a (110 mg, 0,27 mmol) en cloruro de metileno (0,9 ml) y la solución se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1 M en cloruro de metileno; 590 µl, 0,59 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación a -78°C hasta que la TLC indicó que el material de partida se había consumido. Se añadió metanol (100 µl) a la mezcla para inactivar la reacción y se eliminó el baño de refrigeración. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo de HCl 1 M. La fase orgánica se volvió a extraer con HCl 1 M y las fases acuosas se combinaron. Las fases acuosas se llevaron después a pH básico con hidróxido de sodio y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron

hasta sequedad, proporcionando el compuesto deseado I-(16A-1)b: EM IEP+ (M+1) 404,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 7,69 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,36 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H).

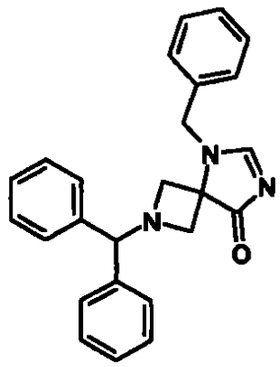
Preparación del intermedio N4-(4-clorofenil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4,5-diamina (I-(17A-1)a):



I-(17A-1)a

Se combinaron 6-cloro-*N*4-(4-clorofenil)pirimidin-4,5-diamina I-(1A-1)a (114 mg, 0,45 mmol) y pirrolidina (1 ml, exceso) y se calentaron con agitación a 100ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando el compuesto deseado I-(17A-1)a (131 mg, cuantitativo) en forma de un sólido naranja-marrón: EM IEP+ (M+1) 290,3; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,45 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 3,63 (m, 4H), 1,96 (m, 4H).

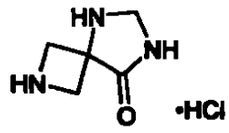
Preparación del intermedio 2-benzhidril-5-bencil-2,5,7-triazaespiro[3.4]oct-6-en-8-ona (I-29A-6)a):



I-(29A-6)a

Se combinó dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (16 ml, 121 mmol) con amida del ácido 1-benzhidril-3-bencilaminoazetidin-3-carboxílco (I-(13A-9)b; 3,03 g, 8,16 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la suspensión se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, hasta el sólido bruto (3,50 g). La purificación del residuo en una columna Biotage™ Flash 40M utilizando 0-3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente proporcionó I-(29A-6)a en forma de un sólido amarillento (1,92 g, 62%): EM EP+ (M+1) 382,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,59 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,49-7,11 (m, 13H), 5,12 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,31 (d,*J*= 9,6 Hz, 2H), 3,20 (d, *J*= 9,6 Hz, 2H).

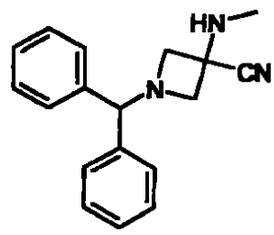
Preparación del intermedio sal clorhidrato de 2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona (I-(29A-6)b):



I-(29A-6)b

Se añadió HCl 1 M en exceso en dietiléter (10 ml) a una solución de 2 benzhidril-5-bencil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-(29A-6)a; 1,83 g, 4,80 mmol) sobre metanol/cloruro de metileno. Después de agitar durante 10 minutos, se eliminó el disolvente a vacío, y la sal clorhidrato resultante se disolvió en metanol (50 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% en carbono (50% de agua, 1,1 g), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 22 horas. La reacción se filtró a través de un disco de 0,45µm, y después se concentró a vacío, proporcionando un sólido gomoso. Este material se trituró con metanol, proporcionando I-(29A-6)b (450 mg, 47%) en forma de un sólido de color tostado: EM IQPA+ (M+1) 127,9; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,51 (s, 2H), 4,41-4,33 (m, 4H).

Preparación del intermedio 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(29A-7)a):

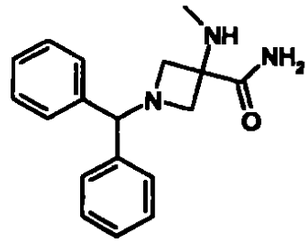


I-(29A-7)a

Se añadió clorhidrato de metilamina (1,21 g, 18,0 mmol) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ona (2,13 g, 8,98 mmol) en metanol (17 ml)y después ácido acético (1,03 ml, 18,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió KCN sólido (1,17g, 18,0 mmol) la mezcla se calentó a 60°C durante 19 horas. La reacción se enfrió, el producto sólido se

recogió mediante filtración a vacío, se aclaró con metanol y después se secó a vacío, proporcionando I-(29A-7)a en forma de un sólido incoloro (2,50 g, cuantitativo): EM EP+ (M+1) 278,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,43 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,29 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,23 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,55 (d, *J*= 7,5 Hz, 2H), 3,15 (d, *J*= 7,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

Preparación del intermedio amida del ácido 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-(29A-7)b):

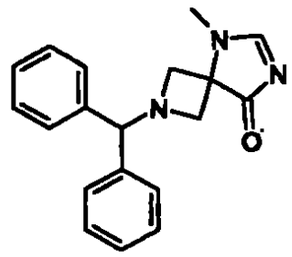


I-(29A-7)b

Se trató una solución vigorosamente agitada de 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carbonitrilo (I-(29A-7)a; 2,10 g, 7,57 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriada en un baño de hielo gota a gota con H_2SO_4 (4,0 ml, 76 mmol). Después de permitir calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NH_4OH concentrado hasta pH 11. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno, se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y después se concentraron a vacío, proporcionando I-(29A-7)b (1,2 g, 54%) en forma de un sólido blanquecino: EMEP+ (M+1) 296,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,25 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H),

7,16 (t, *J*= 7,1 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,41 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,09 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

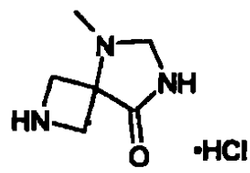
Preparación del intermedio 2-benzhidril-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-(29A-7)c):



I-(29A-7)c

Se combinó dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (1,1 ml, 8,3 mmol) con amida del ácido 1-benzhidril-3-metilaminoazetidin-3-carboxílico (I-29A-7)b; 153 mg, 0,52 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 3 horas, la suspensión se enfrió y se extrajo de $NaHCO_3$ acuoso saturado con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vado, proporcionando I-(29A-7)c en forma de un sólido (152 mg, 96%): EM EP+ (M+1) 306,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,47 (d, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,27 (t, *J*= 7,5 Hz, 4H), 7,17 (t, *J*= 7,5 Hz, 2H), 4,57 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (d, *J*= 10,0 Hz, 2H), 3,34 (d, *J*= 10,0 Hz, 2H).

Preparación del intermedio sal clorhidrato de 5metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]octan-8-ona (I-(29A-7)d):

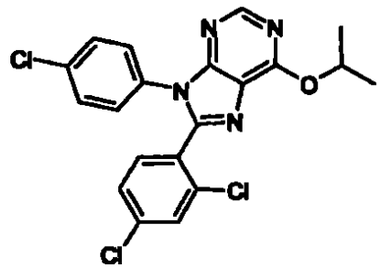


I-(29A-7)d

Se añadió HCl 1 M en dietiléter (1,3 ml) a una solución de 2benzhidril-5-metil-2,5,7-triazaespiro[3,4]oct-6-en-8-ona (I-(29A-7)c; 189 mg, 0,619 mmol) en metanol (30 ml). Después de la adición de $Pd(OH)_2$ al 20% sobre carbono (50% de agua; 95 mg), la mezcla se dispuso en un agitador Parr® y después se redujo (345 kPa de H_2) a temperatura ambiente durante 5 horas. Lareacción se filtró a través de un disco de 0,45 µm y después se concentró a vacío, proporcionando un sólido. La trituración con dietiléter proporcionó I-(29A-7)d (124 mg, 94%) en forma de un sólido blanquecino: EM IQPA+ (M+1) 142,0; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,38 (d, *J*= 12,0 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,13 (d, *J*= 12,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H).

Ejemplo 1

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-isopropoxi-9H-purina (1A-1)



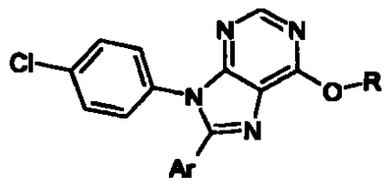
1A-1

Se disolvió sodio (7 mg, 0,3 mmol) en isopropanol (1 ml) y se añadió 6 cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (30 mg, 0,07

mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se extrajo con acetato de etilo de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo bruto se purificó en una placa preparativa de TLC utilizando 4% de metanol/cloruro de metileno como disolvente, proporcionando el compuesto del título 1A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 1A-1 (8 mg, 26%): EM IEP+ (M+1) 433,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,48-7,45 (3H), 7,34 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 5,73 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 1,48 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Los compuestos enumerados en la tabla 1 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 1A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

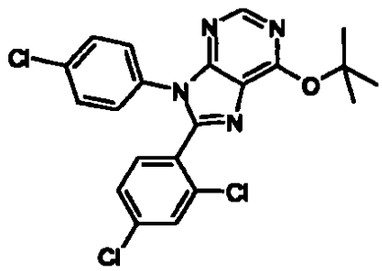
Tabla 1



Nº de ejemplo	Ar	-OR	EM $(M+H)^+$
1A-2	2,4-diclorofenilo	-OMe	405,4
1A-3	2,4-diclorofenilo	-OEt	419,6
1A-4	2,4-diclorofenilo	-O-n-Pr	433,4
1A-5	2,4-diclorofenilo	-O-n-Bu	447,0

Ejemplo 2

Preparación de 6-terc-butoxi-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina (2A-1):



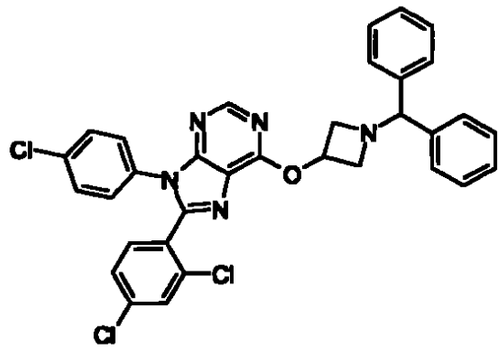
2A-1

Se combinaron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d, *terc*-butóxido de potasio (20 mg, 0,15 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) y se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo en acetato de etilo de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto

bruto se purificó mediante cromatografía en una placa de TLC preparativa utilizando 4% de metanol/cloruro de metileno como disolvente, proporcionando el compuesto del título 2A-1 en forma de un aceite amarillo: EM IEP+ (M+1) 447,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 7,64 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 1,77 (s, 9H).

Ejemplo 3

Preparación de 6-(1-benzhidrilazetidin-3-iloxi)-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purina (3A-1):



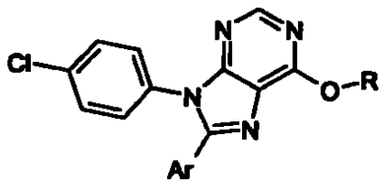
3A-1

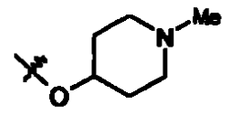
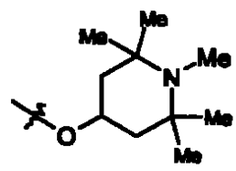
Se añadió *terc*-butóxido de potasio (24 mg, 0,22 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (30 mg, 0,073 mmol) y 1-benzhidrilazetidin-3-ol (53 mg, 0,22 mmol). Los reactivos combinados se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se extrajo con acetato de etilo de una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en una placa de TLC preparativa utilizando 4% de metanol/cloruro de metileno como

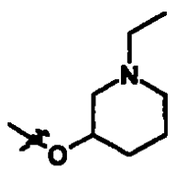
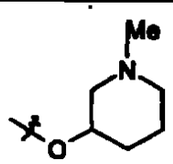
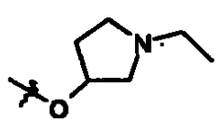
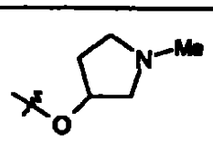
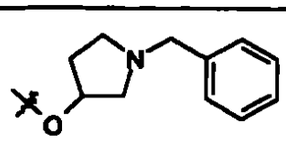
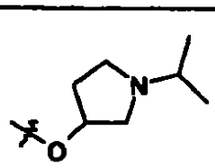
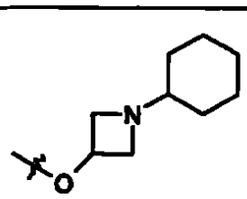
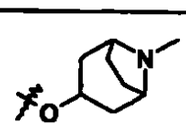
disolvente, proporcionando el compuesto del título 3A-1 en forma de un aceite amarillo. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró en dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 3A-1 (14 mg, 31%): EM IEP+ (M+1) 612,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 7,65-7,30 (m, 17H), 5,85-5,77 (m a, 2H), 4,75-4,60 (m a, 2H), 4,55-4,30 (m a, 2H).

Los compuestos enumerados en la tabla 2 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 3A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica o se prepararonde manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

Tabla 2

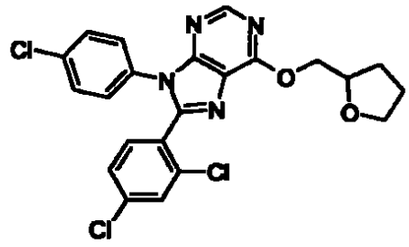


Nº Ejemplo	Ar	-OR	EM $(M+H)^+$
3A-2	2,4-diclorofenilo		488,4
3A-3	2,4-diclorofenilo		544,4

Nº Ejemplo	Ar	-OR	EM $(M+H)^+$
3A-4	2,4-diclorofenilo		502,4
3A-5	2,4-diclorofenilo		488,4
3A-6	2,4-diclorofenilo		488,4
3A-7	2,4-diclorofenilo		474,0
3A-8	2,4-diclorofenilo		550,2
3A-9	2,4-diclorofenilo		502,4
3A-10	2,4-diclorofenilo		528,0
3A-11	2,4-diclorofenilo		514,8

Ejemplo 4

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-9H-purina (4A-1):



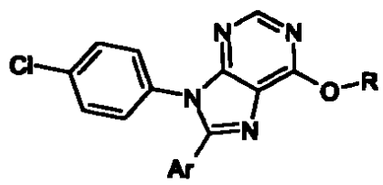
4A-1

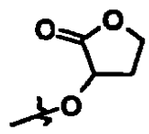
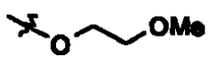
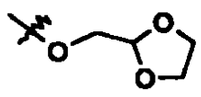
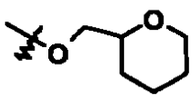
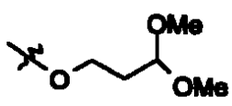
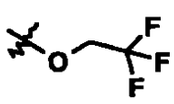
Se combinaron 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-ol I-(1A-1)c (100 mg, 0,255 mmol), 2-bromometiltetrahidrofurano (42 mg, 0,255 mmol) y carbonato de cesio (83 mg, 0,26 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se calentó a 100ºC durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material bruto se purificó en una placa de TLC preparativa utilizando 75% de acetato de etilo/hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto del título 4A-1 (20 mg, 16%); ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,52 (s, 1H), 7,64 (s, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,68 (d, *J*= 5,0 Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,20-1,83 (m, 4H). Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 4 M/dioxano, se evaporó hasta sequedad y después se secó adicionalmente a alto vacío, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 4A-1: EM IQPA+ (M+1) 475,2.

Los compuestos enumerados en la Tabla 3 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la

síntesis del compuesto 4A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre, y después se convirtieron generalmente en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

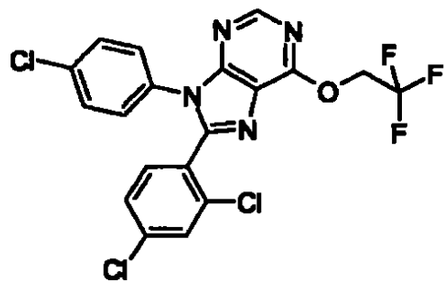
Tabla 3



Nº Ejemplo	Ar	-OR	EM $(M+H)^+$
4A-2	2,4-diclorofenilo		475,1
4A-3	2,4-diclorofenilo		449,1
4A-4	2,4-diclorofenilo		477,2
4A-5	2,4-diclorofenilo		489,2
4A-6	2,4-diclorofenilo		493,2
4A-7	2-clorofenilo	-OEt	385,2
4A-8	2-clorofenilo	-OMe	371,2
4A-9	2-clorofenilo		439,2

Ejemplo 5

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-9H-purina (5A-1):

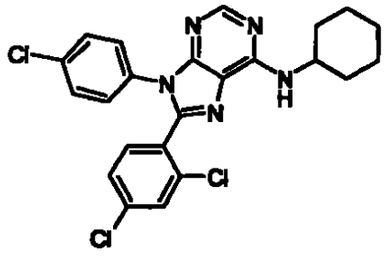


5A-1

Se agitaron *terc*-butóxido de potasio (1 M en THF; 0,73 ml, 0,73 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió a esta mezcla 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (100 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se inactivó con H_2O y se diluyó con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa utilizando 20% de acetato de etilo/hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto del título 5A-1 (20 mg, 17%): EM IQPA+ (M+1) 473,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,58 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,507,41 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 5,23 (c, 2H).

Ejemplo 6

Preparación de N-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]ciclohexilamina (6A-1):



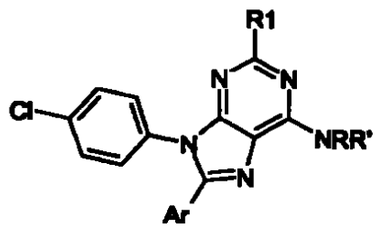
6A-1

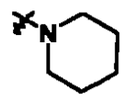
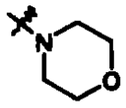
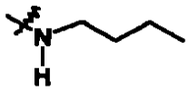
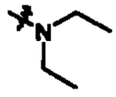
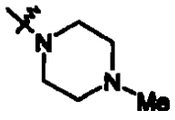
Se combinaron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (30 mg, 0,07 mmol) y ciclohexilamina (0,3 ml) en etanol (0,5 ml) y se calentó a 60°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de N_2 y después se extrajo en acetato de etilo de una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y después se purificaron mediante TLC preparativa utilizando 25% de acetato de etilo/hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto del título 6A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se evaporó hasta sequedad y después se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 6A-1 (9,8 mg, 57%) en forma de un sólido: EM IEP+ (M+1) 472,6; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8,40 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 7,53-7,50 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 3,90 (m a, 1H), 2,12 (d a, *J*= 11,9 Hz, 2H), 1,94 (d a, *J*= 13,0 Hz, 2H), 1,78 (d a, *J*= 14,5 Hz, 1H), 1,62-1,23 (m, 5H).

Los compuestos enumerados en la tabla 4 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 6A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utlizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y

después se convirtieron generalmente en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

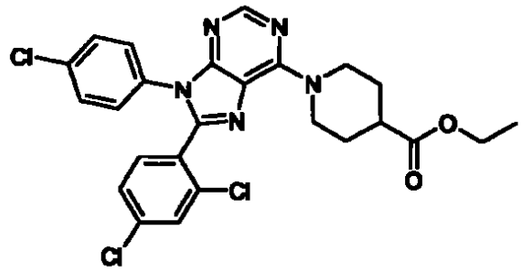
Tabla 4



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)⁺
6A-2	2,4-diclorofenilo	-H		458,5
6A-3	2,4-diclorofenilo	-H		460,5
6A-4	2,4-diclorofenilo	-H		446,5
6A-5	2,4-diclorofenilo	-H		446,5
6A-6	2,4-diclorofenilo	-H		473,6

Ejemplo 7

Preparación de éster etílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico (7A-1):

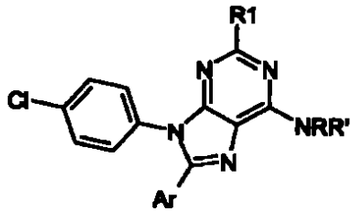


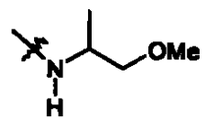
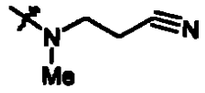
7A-1

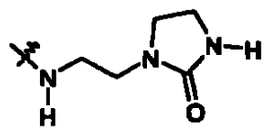
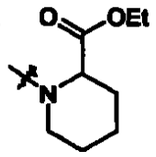
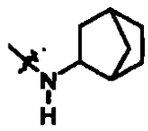
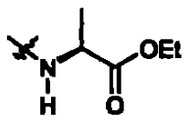
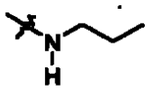
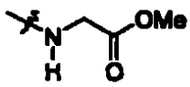
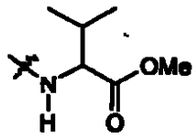
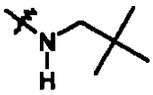
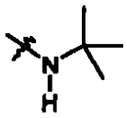
Se combinaron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (30 mg, 0,07 mmol), éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (34 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (20 µl, 0,29 mmol) en etanol (1 ml) y se calentó a 70ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de N_2 y después se extrajo en acetato de etilo de una solución saturada de $NaHCO_3$. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se evaporaron hasta sequedad y después se purificaron mediante TLC preparativa utilizando 4% de metanol en cloruro de metileno como eluyente obteniéndose el compuesto del título 7A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó y se evaporó hasta sequedad, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 7A-1 (24 mg, 65%) en forma de un sólido: EMIEP+ (M+1) 530,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,15 (c, *J*= 7,1 Hz, 2H), 3,68 (s m a, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,25 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

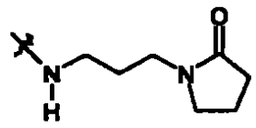
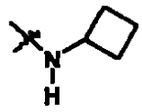
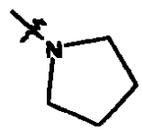
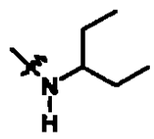
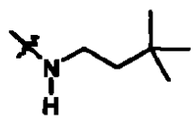
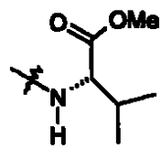
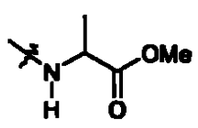
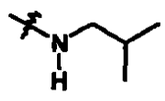
Los compuestos enumerados en la Tabla 5 siguiente se prepararon utiizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 7A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

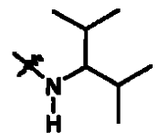
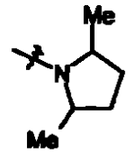
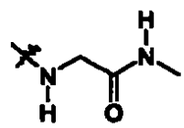
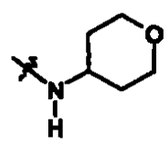
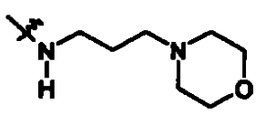
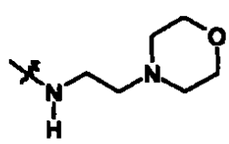
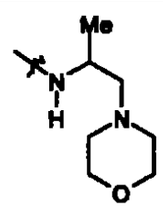
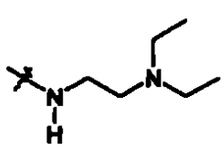
Tabla 5

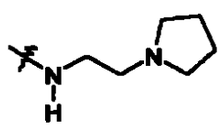
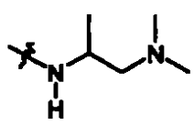
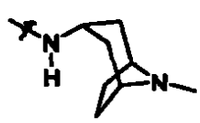
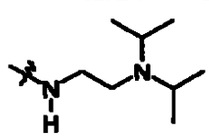
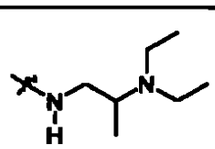
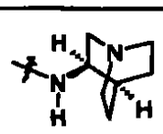
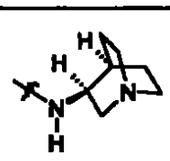
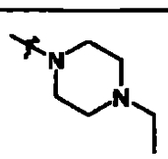
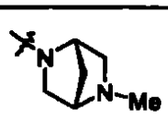


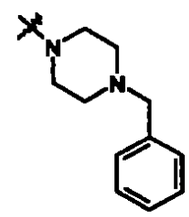
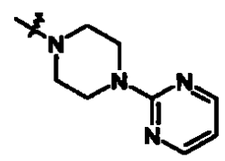
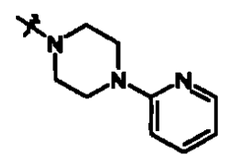
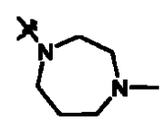
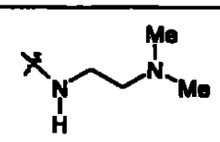
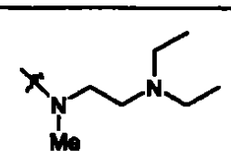
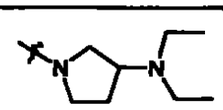
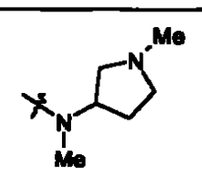
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)⁺
7A-2	2,4-diclorofenilo	-H		462,0
7A-3	2,4-diclorofenilo	-H		457,1

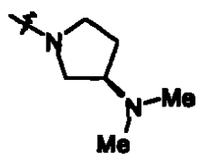
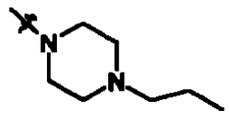
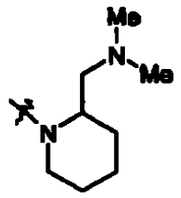
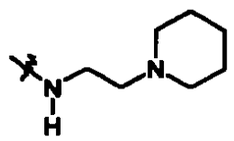
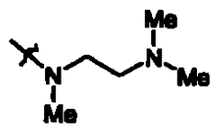
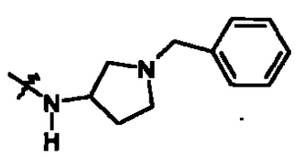
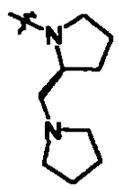
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-4	2,4-diclorofenilo	-H		502,5
7A-5	2,4-diclorofenilo	-H		530,4
7A-6	2,4-diclorofenilo	-H		484,4
7A-7	2,4-diclorofenilo	-H		490,8
7A-8	2,4-diclorofenilo	-H		432,0
7A-9	2,4-diclorofenilo	-H		462,0
7A-10	2,4-diclorofenilo	-H		504,8
7A-11	2,4-diclorofenilo	-H		460.0
7A-12	2,4-diclorofenilo	-H		446.0

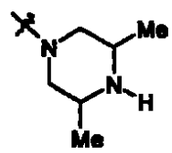
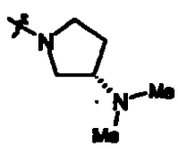
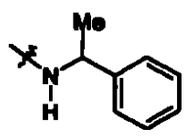
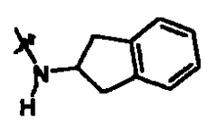
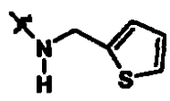
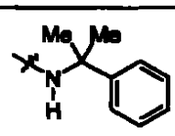
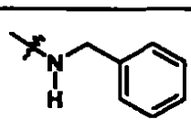
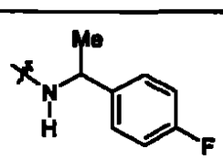
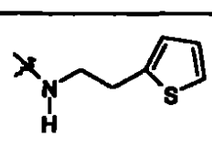
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-13	2,4-diclorofenilo	-H		515,2
7A-14	2,4-diclorofenilo	-H		444,0
7A-15	2,4-diclorofenilo	-H		444,6
7A-16	2,4-diclorofenilo	-H		460,0
7A-17	2,4-diclorofenilo	-H		474,4
7A-18	2,4-diclorofenilo	-H		430,0
7A-19	2,4-diclorofenilo	-H		504,4
7A-20	2,4-diclorofenilo	-H		476,0
7A-21	2,4-diclorofenilo	-H		446,0

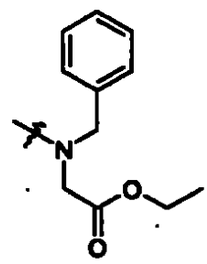
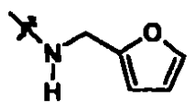
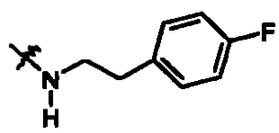
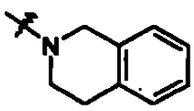
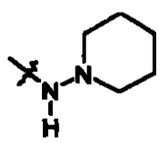
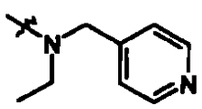
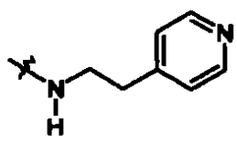
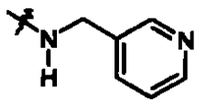
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-22	2,4-diclorofenilo	-H		488,8
7A-23	2,4-diclorofenilo	-H		472,4
7A-24	2,4-diclorofenilo	-H		461,5
7A-25	2,4-diclorofenilo	-H		474,4
7A-26	2,4-diclorofenilo	-H		517,2
7A-27	2,4-diclorofenilo	-H		503,2
7A-28	2,4-diclorofenilo	-H		517,2
7A-29	2,4-diclorofenilo	-H		489,6

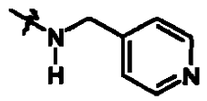
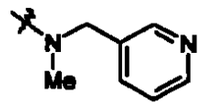
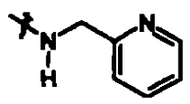
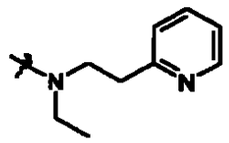
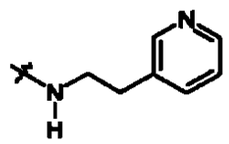
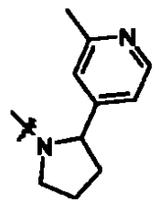
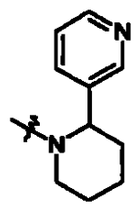
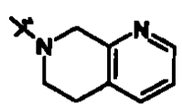
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-30	2,4-diclorofenilo	-H		487,2
7A-31	2,4-diclorofenilo	-H		475,2
7A-32	2,4-diclorofenilo	-H		513,2
7A-33	2,4-diclorofenilo	-H		517,2
7A-34	2,4-diclorofenilo	-H		503,2
7A-35	2,4-diclorofenilo	-H		499,6
7A-36	2,4-diclorofenilo	-H		499,2
7A-37	2,4-diclorofenilo	-H		487,2
7A-38	2,4-diclorofenilo	-H		485.2

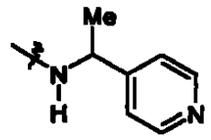
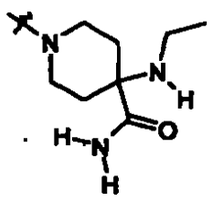
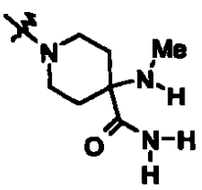
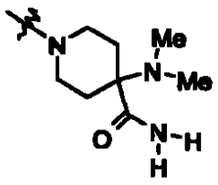
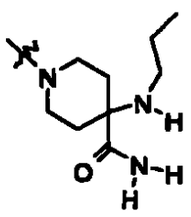
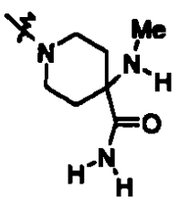
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)⁺
7A-39	2,4-diclorofenilo	-H		549,2
7A-40	2,4-diclorofenilo	-H		537,2
7A-41	2,4-diclorofenilo	-H		536,4
7A-42	2,4-diclorofenilo	-H		487,2
7A-43	2,4-diclorofenilo	-H		461,9
7A-44	2,4-diclorofenilo	-H		503,2
7A-45	2,4-diclorofenilo	-H		515,2
7A-46	2,4-diclorofenilo	-H		487,2

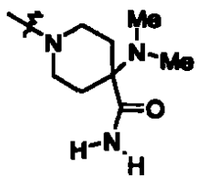
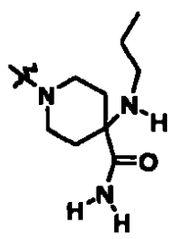
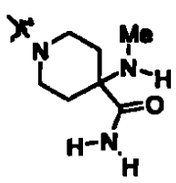
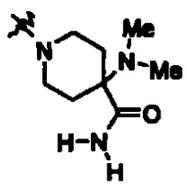
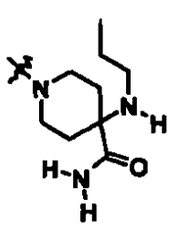
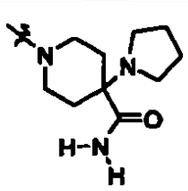
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)$^+$
7A-47	2,4-diclorofenilo	-H		487,2
7A-48	2,4-diclorofenilo	-H		501,2
7A-49	2,4-diclorofenilo	-H		515,2
7A-50	2,4-diclorofenilo	-H		501,2
7A-51	2,4-diclorofenilo	-H		475,2
7A-52	2,4-diclorofenilo	-H		549,2
7A-53	2,4-diclorofenilo	-H		527,1

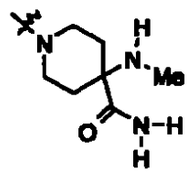
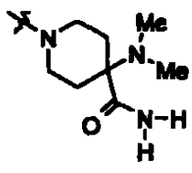
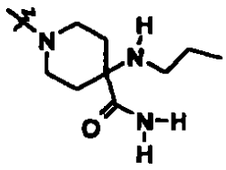
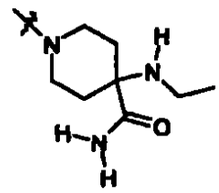
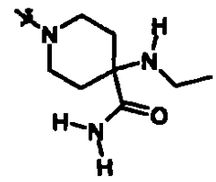
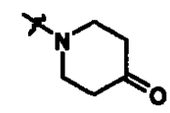
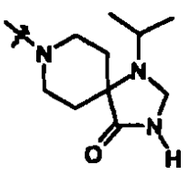
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-54	2,4-diclorofenilo	-H		487,4
7A-55	2,4-diclorofenilo	-H		487,5
7A-56	2,4-diclorofenilo	-H		494,0
7A-57	2,4-diclorofenilo	-H		506,4
7A-58	2,4-diclorofenilo	-H		486,4
7A-59	2,4-diclorofenilo	-H		508,0
7A-60	2,4-diclorofenilo	-H		480,9
7A-61	2,4-diclorofenilo	-H		512,4
7A-62	2,4-diclorofenilo	-H		500,4

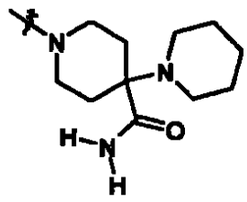
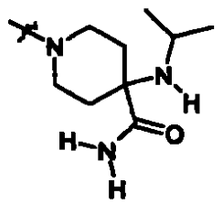
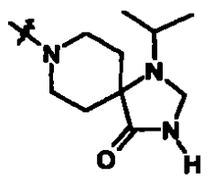
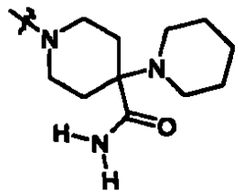
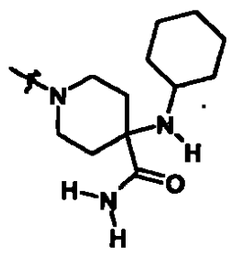
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-63	2,4-diclorofenilo	-H		566,0
7A-64	2,4-diclorofenilo	-H		470,0
7A-65	2,4-diclorofenilo	-H		512,4
7A-66	2,4-diclorofenilo	-H		506,4
7A-67	2,4-diclorofenilo	-H		473,6
7A-68	2,4-diclorofenilo	-H		509,5
7A-69	2,4-diclorofenilo	-H		495,9
7A-70	2,4-diclorofenilo	-H		481,2

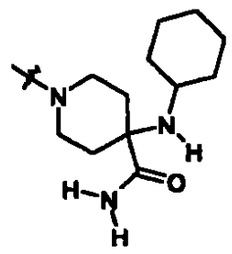
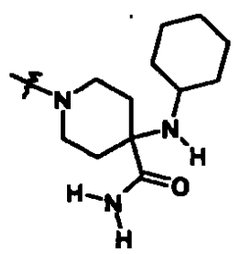
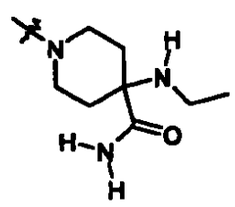
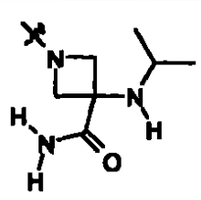
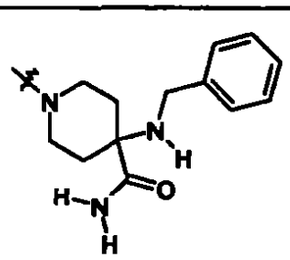
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-71	2,4-diclorofenilo	-H		481,9
7A-72	2,4-diclorofenilo	-H		495,1
7A-73	2,4-diclorofenilo	-H		481,2
7A-74	2,4-diclorofenilo	-H		523,2
7A-75	2,4-diclorofenilo	-H		495,3
7A-76	2,4-diclorofenilo	-H		535,2
7A-77	2,4-diclorofenilo	-H		535,2
7A-78	2,4-dichlorophenyl	-H		507,6

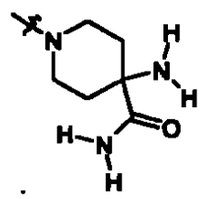
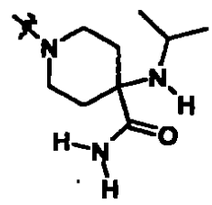
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-79	2,4-diclorofenilo	-H		495,9
7A-80	2-fluorofenilo	-CH_3		508,3
7A-81	2,4-diclorofenilo	-H		530,1
7A-82	2,4-diclorofenilo	-H		544,1
7A-83	2,4-diclorofenilo	-H		558,1
7A-84	2-fluorofenilo	-H		480,2

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-85	2-fluorofenilo	-H		494,2
7A-86	2-fluorofenilo	-H		508,2
7A-87	2-clorofenilo	-H		496,1
7A-88	2-clorofenilo	-H		510,2
7A-89	2-clorofenilo	-H		524,2
7A-90	2-clorofenilo	-H		536,2

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-91	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		514,1
7A-92	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		528,1
7A-93	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		542,1
7A-94	2,4-diclorofenilo	-H		544,2
7A-95	2-fluorofenilo	-H		494,1
7A-96	2-clorofenilo	-H		438,1
7A-97	2,4-diclorofenilo	-H		570,1

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-98	2,4-diclorofenilo	-H		584,1
7A-99	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		542,2
7A-100	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		554,2
7A-101	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		568,3
7A-102	2,4-diclorofenilo	-H		598,2

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
7A-103	2-fluorofenilo	-H		548,3
7A-104	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		582,2
7A-105	4-cloro-2-fluorofenilo	-H		528,2
7A-106	2-clorofenilo	-H		496,1
7A-107	2-clorofenilo	-H		572,2

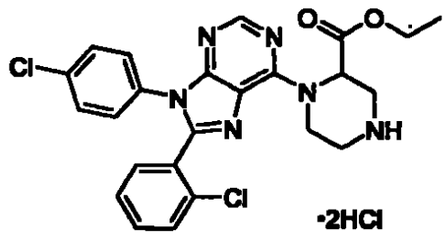
Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
7A-108	2-clorofenilo	-H		482,2
7A-109	2-fluorofenilo	$-CH_3$		522,3

Ejemplo 8

Preparación del intermedio éster 1-terc-butílico, éster 3-etílico del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperazin-1,3-dicarboxílico (I-(8A-1)a):

Se combinaron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (103 mg, 0,27 mmol), éster 1-*terc*-butílico, éster 3-etílico del ácido piperazin-1,3-dicarboxílico (Chiu, C.K.-F. y Griffith, D.A., documento EP 1004583 A2; 156 mg, 0,60 mmol) y trietilamina (95 µl, 0,68 mmol) en etanol (1,5 ml) y se calentó a 60°C hasta terminación según TLC (3 días). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 20 a 30% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto del título I-(8A-1)a (78 mg, 48%): EM IEP+ (M+1) 597,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,298 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,48-7,25 (m, 7H), 5,60 (s m a, 1H), 4,67 (d, *J*= 13,7, Hz, 1H), 4,23-4,05 (m a, 3H), 3,43-3,00 (m a, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,22 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Preparación de sal clorhidrato de éster etílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico (8A-1):



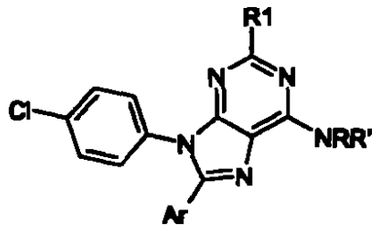
·2HCl

8A-1

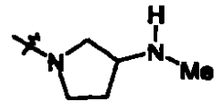
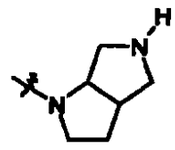
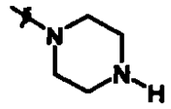
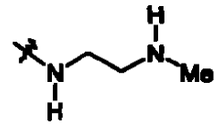
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperazin-1,3-dicarboxílico I-(8A-1)a en HCl 4 M en dioxano (0,5 ml). Después de 30 minutos, la reacción ahora heterogénea se concentró a presión reducida y después se trituró con éter, proporcionando el compuesto del título 8A-1 (38 mg, cuantitativo): EM ESI+ (M+1) 497,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,51-7,30 (m, 7H), 4,35-4,15 (m, 2H), 4,06 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 3,73-3,47 (m, 5H), 3,40-3,30 (m, 1H), 1,23 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 6 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 8A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron en forma de sus correspondientes sales clorhidrato para ensayo.

Tabla 6

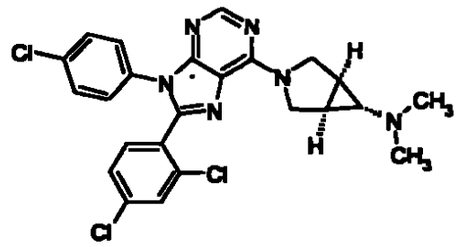


Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
8A-2	2,4-diclorofenilo	-H		473,3
8A-3	2,4-diclorofenilo	-H		471,2
8A-4	2,4-diclorofenilo	-H		485,3
8A-5	2,4-diclorofenilo	-H		459,3
8A-6	2,4-diclorofenilo	-H		447,3

Ejemplo 9

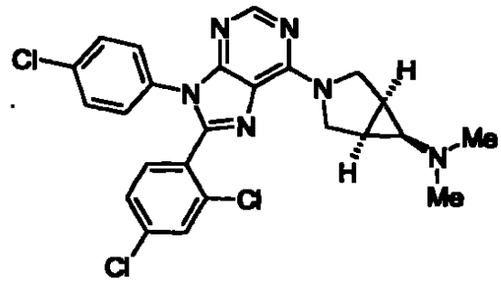
Preparación de {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-il}dimetilamina (9A-1):



9A-1

Se combinaron clorhidrato de 3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-ilamina 14A-5 (20 mg, 0,039 mmol), paraformaldehído (40 mg), metanol (0,75 ml) y ácido acético (13µl, 0,22 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (5 mg, 0,074 mmol) en ese momento y la mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante placa preparativa de TLC utilizando hexanos/dietilamina/metanol 7:3:0,1 como disolvente, proporcionando el compuesto del título 9A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró en dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 9A-1: EM IEP+ (M+1) 499,2.

Preparación de {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-3-(1α,5α,6β)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-il}dimetilamina (9A-2):

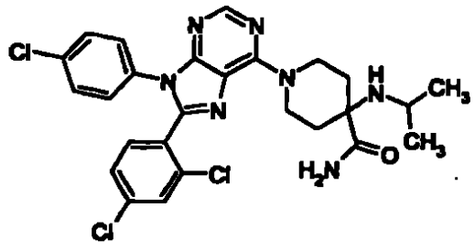


9A-2

Se preparó {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-(1α,5α-6β)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-il}dimetilamina utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 9A-1. El compuesto se convirtió en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo: EMIEP+ (M+1)= 499,2.

Ejemplo 10

Preparación de amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico (10A-1):



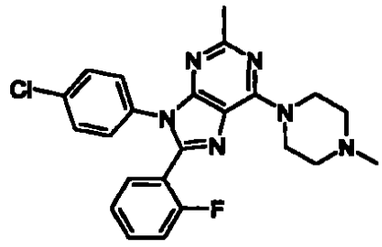
10A-1

Se suspendieron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina I-(1A-1)d (300 mg, 0,58 mmol) y amida del ácido 4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico (101 mg, 0,548 mmol) en etanol/cloruro de metileno (3 ml/1 ml). Se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,1 mmol) a la suspensión y la mezcla se calentó a 60°C hasta que la TLC determinó la terminación (3 h). La mezcla de reacción

se repartió entre una solución saturada de $NaHCO_3$ y cloruro de metileno. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró hasta sequedad. La base libre pura se aisló mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 24% de metanol/cloruro de metileno como eluyente en gradiente, proporcionando el compuesto del título 10A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 10A-1 en forma de un sólido de color tostado (115 mg, 38%): EM IEP+ (M+1) 558,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,33 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,20 (m m a, 2H), 3,87 (m a, 2H), 3,59 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 2,68 (d a, *J*= 13,7 Hz, 2H), 2,16 (ddd, *J*= 14,5, 10,4, 4,1 Hz, 2H), 1,39 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 11

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina (11A-1):



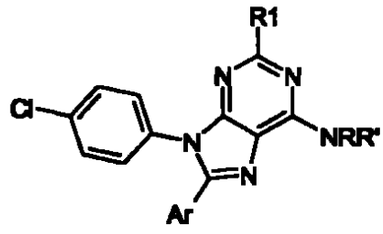
11A-1

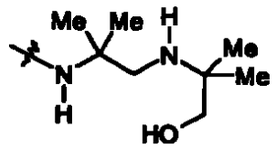
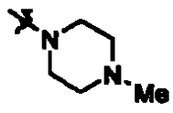
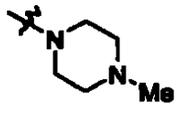
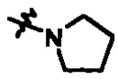
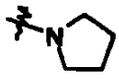
Se añadió una solución de 1-metilpiperazina (200 µl) en etanol (0,8 ml) a 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purina I-(11A-1)c (24 mg, 0,06 mmol) y se dispuso en un aparato agitador a 60°C durante 30 minutos. La reacción se cargó directamente en una placa para purificación preparativa de

TLC utilizando 10% de metanol/acetato de etilo como disolvente, obteniéndose el compuesto del título deseado 11A-1: EM IEP+ (M+1) 465. Se trató una solución del material en cloruro de metileno/metanol con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 11A-1 (35 mg, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 437,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,25 (m a, 7H), 7,09 (t, *J*= 9,1 Hz, 1H), 5,80 (s a, 2H), 3,74 (s a, 4H), 3,36 (s a, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 8 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 11A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente como bases libres y después se convirtieron generalmente en sus correspondientes sales clorhidrato para ensayo.

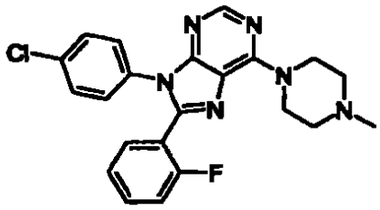
Tabla 8



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)⁺
11A-2	2-clorofenilo	-H		499,1
11A-3	2-fluorofenilo	$-CH_2C(CH_3)_3$		493,4
11A-4	2-fluorofenilo	$-CH(CH_3)_2$		465,3
11A-5	2-fluorofenilo	$-CH_2CH_2CH_3$		436,3
11A-6	2-fluorofenilo	$-CH(CH_3)_2$		436,3
11A-7	2-fluorofenilo	$-CH_2C(CH_3)_3$		464,3
11A-8	2-fluorofenilo	$-CH_3$		408,2

Ejemplo 12

<u>Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina (12A-1):</u>



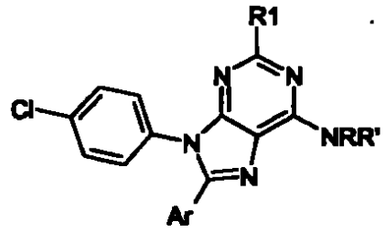
5

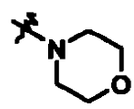
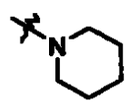
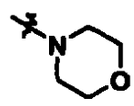
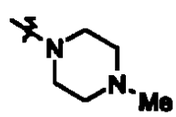
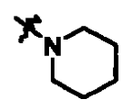
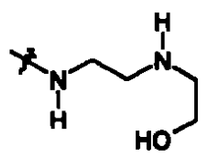
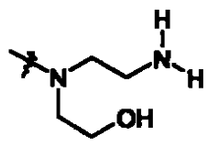
12A-1

Se agitó una mezcla de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purina (preparada análogamente a I-(7A-80)c; 25 mg, 0,07 mmol) y 1-metilpiperazina (200 µl) en etanol (1 ml) durante una noche a temperatura ambiente. El compuesto del título precipitado 12A-1 se recogió mediante filtración y se aclaró con éter (15 mg, 51%): EM IEP+ (M+1) 410: ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,27 (s, 1H), 7,63 (td, *J*= 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,26 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,01 (t, *J*= 8,9 Hz, 1H), 4,34 (m a, 4H), 2,52 (t, *J*= 5,0 Hz, 4H), 2,30 (s, 3H). Se trató una solución del material en cloruro de metileno/metanol con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró en dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 12A-1.

Los compuestos enumerados en la Tabla 9 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 12A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de sus bases libres y después se convirtieron generalmente en sus correspondientes sales clorhidrato para ensayo.

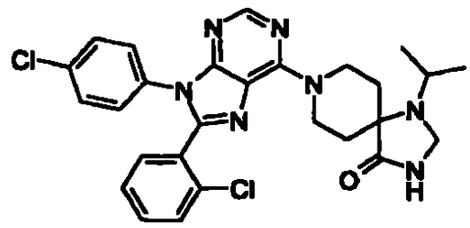
Tabla 9



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
12A-2	2-fluorofenilo	-H		410,2
12A-3	2-fluorofenilo	-H		408,1
12A-4	2-clorofenilo	-H		426,1
12A-5	2-clorofenilo	-H		439,1
12A-6	2-clorofenilo	-H		424,1
12A-7	2-clorofenilo	-H		443,1
12A-8	2-clorofenilo	-H		443,1

Ejemplo 13

Preparación de 8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona (13A-1):

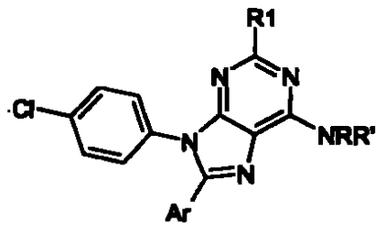


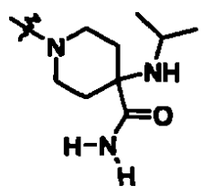
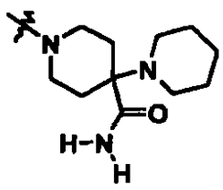
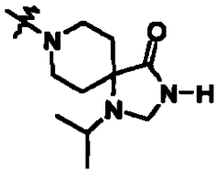
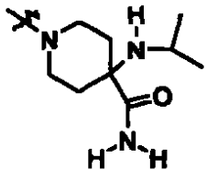
13A-1

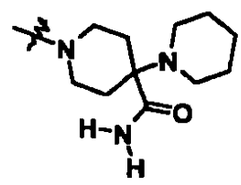
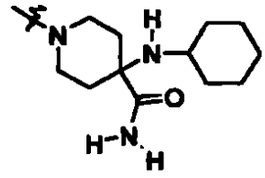
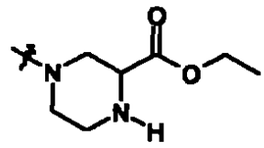
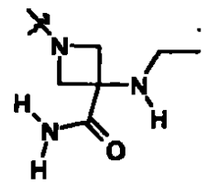
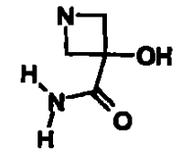
Se agitó una mezcla de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (19 mg, 0,052 mmol), 1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (Janssen, P.A.J., documento US 3238216; 20 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (11 µl) en etanol (1 ml) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título 13A-1 (25 mg): EM IEP+ (M+1) 536,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,59 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,29 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,25 (s m a, 4H), 3,15 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,07 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H). Se trató una solución del material en cloruro de metileno/metanol con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró en dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 13A-1 (23 mg, 77%): ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,61 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,20 (s m a), 3,94 (septuplete, *J*= 6,6 Hz, 1H), 2,45 (m, 4H), 1,41 (d, *J*= 6,6 Hz, 6H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 10 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 13A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en sus correspondientes sales clorhidrato para ensayo.

Tabla 10



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
13A-2	2-fluorofenilo	-H		508,3
13A-3	2-fluorofenilo	-H		534,3
13A-4	2-fluorofenilo	-H		520,3
13A-5	2-clorofenilo	-H		524,3

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)⁺
13A-6	2-clorofenilo	-H		550,3
13A-7	2-clorofenilo	-H		564,2
13A-8	2-clorofenilo	-H		497,1
13A-9	2-clorofenilo	-H		482,4
13A-10	2-clorofenilo	-H		455,3

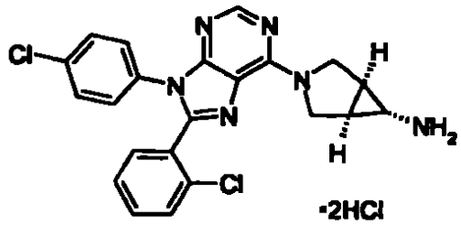
Ejemplo 14

Preparación del intermedio éster terc-butílico del ácido {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9H-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3.1.0]hex-6-il}carbámico (I-(14A-1)a):

Se combinaron 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (83 mg, 0,22 mmol), éster *terc*-butílico del ácido (3-(1α,5α,6β)-

azabiciclo[3,1,0]hex-6-il)carbámico (preparado según los procedimientos descritos en Brighty, Katherine E., patente de EE.UU. nº 5.164.402; 87 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (46 µl, 0,33 mmol) en etanol (1 ml), y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 3% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título I-(14A-1)a (117 mg, 99%): EM IQPA+ (M+1) 537,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,27 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,75 (s a, 1H), 4,20 (s a, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,75 (s a, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,89 (s a, 2H), 1,42 (s, 9H).

Preparación de sal clorhidrato de 3-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9H-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-ilamina (14A-1):



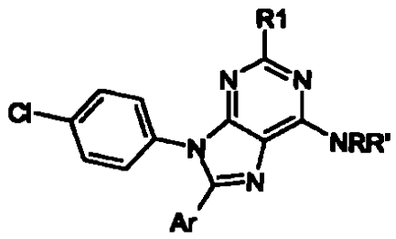
14A-1

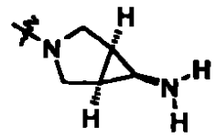
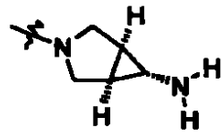
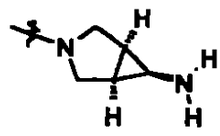
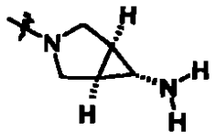
Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido {3-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)-azabiciclo[3,1,0]hex-6-il}carbámico I-(14A-1)a en metanol (1 ml) y se añadió a la mezcla HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y después se concentró y trituró con éter, proporcionando el compuesto del título 14A-1 (112 mg, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 437,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H),

7,60 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,40 (m, 5H), 7,32 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,37 (s a, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 11 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 14A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron en forma de sus correspondientes sales clorhidrato para ensayo.

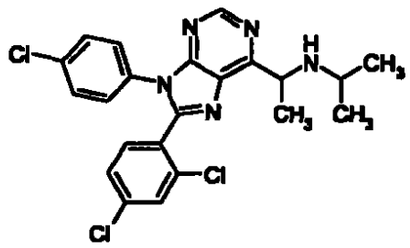
Tabla 11



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
14A-2	2-clorofenilo	-H		437,1
14A-3	2-fluorofenilo	-H		421,1
14A-4	2-fluorofenilo	-H		421,1
14A-5	2,4-diclorofenilo	-H		471,3

Ejemplo 15

Preparación de {1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-il]etil}isopropilamina (15A-1):

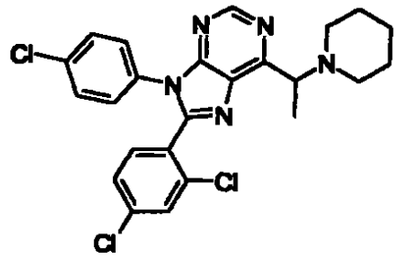


15A-1

Se agitó una solución de 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]etanona I-(15A-1)a (16 mg, 0,038 mmol) e isopropilamina (6,5 µl, 0,076

mmol) en cloruro de metileno (0,3 ml) a temperatura ambiente y se añadió isopropóxido de titanio (IV) (34 µl, 0,114 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se añadió metanol (0,5 ml) seguido de borohidruro de sodio (5 mg). Cuando se mostró completada la reacción por CL/EM, se purificó mediante placa preparativa de TLC utilizando 10% de metanol/cloruro de metileno con 1% de hidróxido de amonio como disolvente, obteniéndose el compuesto del título 15A-1. Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en éter dietílico, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró con dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 15A-1 (5,9 mg): EM IEP+ (M+1) 460,5; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 7,77 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,41 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 5,38 (c, *J*= 6,2 Hz, 1H), 3,45 (septuplete, *J*= 6,5 Hz, 1H), 1,84 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H), 1,43 (d, *J*= 6,7 Hz, 3H), 1,41 (d, *J*= 6,2 Hz, 3H).

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(1-piperidin-1-iletil)-9H-purina (15A-2):

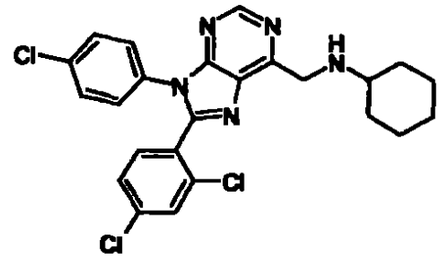


15A-2

Se preparó 9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(1-piperidin-1-iletil)-9*H*-purina utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 15A-1. El compuesto se convirtió en la correspondiente sal clorhidrato para ensayo: EM IEP+ (M+1)= 486,5.

Ejemplo 16

Preparación de [9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9H-purin-6-ilmetil]-ciclohexilamina (16A-1):



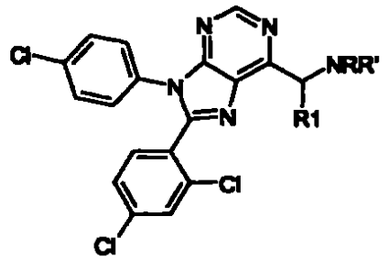
16A-1

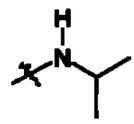
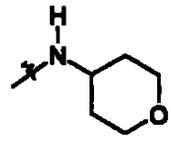
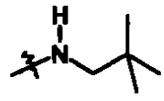
Se disolvió *C*-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]metilamina I-(16A-1)b (19 mg, 0,047 mmol) en metanol (1 ml) y se añadieron ciclohexanona (1 gota) y ácido acético (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y después se añadió cianoborohidruro de sodio (5 mg) y se continuó la agitación hasta que se completó la reacción (2 horas). La mezda de reacción se concentró, y el residuo se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se utilizó 5% de metanol en acetato de etilo como disolvente, poporcionando el compuesto del título 16A-1. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con HCl 2 M/éter formando la sal HCl deseada. Se añadió éter a la mezcla de reacción para precipitar el producto. El éter en exceso se decantó y los cristales se bombearon a alto vacío hasta sequedad, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 16A-1 (6,8 mg, 30%): EM IEP+ (M+1) 486,6; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 7,71 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*= 2,1

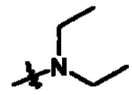
Hz, 1H), 7,56 (dd, *J*= 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,28 (d a, *J*= 12,4 Hz, 2H), 1,96 (d a, *J*= 13,5 Hz, 2H), 1,78 (d a, *J*= 13,0 Hz, 1H), 1,60-1,20 (m, 5H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 13 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 16A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

Tabla 13

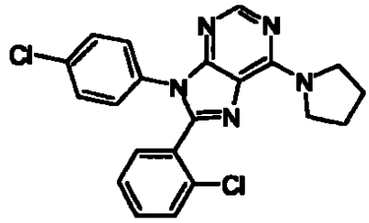


Nº Ej.	R1	-NRR'	EM (M+H)$^+$
16A-2	-H		446,5
16A-3	-H		488,5
16A-4	-H		474,6

Nº Ej.	R1	-NRR'	EM (M+H)$^+$
16A-5	-H		460,5

Ejemplo 17

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-6-pirrolidin-1-il-9H-purina (17A-1):



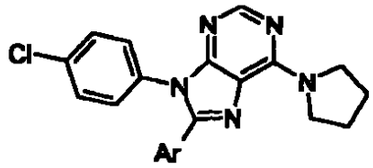
17A-1

Se combinaron *N*4-(4-clorofenil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4,5-diamina I-17A-1)a (25 mg, 0,086 mmol) y éster etílico del ácido 2-clorobenzoico (31 mg,

0,17 mmol) en ácido polifosfórico (1 ml) y se calentó a 150°C hasta terminación (2 horas). La mezcla de reacción se diluyó con agua, se alcalinizó con una solución 6 M de NaOH y después se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó mediante TLC preparativa utilizando dos pasadas de 20% de acetato de etilo en cloruro de metileno como disolvente, proporcionando el compuesto del título 17A-1 (11 mg, 32%): EM IEP+ (M+1) 410,5; ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,51 (dd, *J*= 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 7,21 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,88 (s a, 2H), 2,15-2,00 (m a, 4H). Se trató una solución del material en cloruro de metileno con HCl 1 N en exceso en dietiléter, se agitó, se evaporó hasta sequedad y después se trituró en dietiléter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 17A-1 (12 mg, cuantitativo): EM IEP+ (M+1) 410,5.

Los compuestos enumerados en la Tabla 14 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 17A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

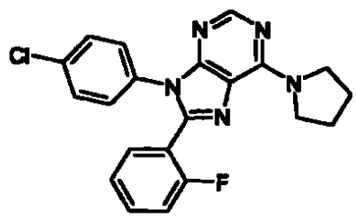
Tabla 14



Nº Ejemplo	Ar	EM $(M+H)^+$
17ª-2	3-clorofenilo	410,5
17ª-3	4-clorofenilo	410,5

Ejemplo 18

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-6-pirrolidin-1-il-9H-purina (18A-1):



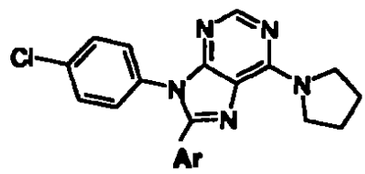
18A-1

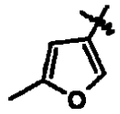
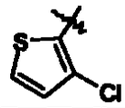
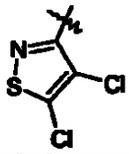
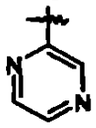
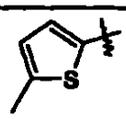
Se disolvieron ácido 2-fluorobenzoico (22 mg, 0,15 mmol) y *N*4-(4-clorofenil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4,5-diamina I-(17A-1)a (30 mg, 0,10 mmol) en dioxano (0,7 ml) y 50% de anhídrido cíclico del ácido propanofosfórico en acetato de etilo (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 95ºC durante 48 horas. La reacción se enfrió y se diluyó hasta un volumen de 1,8 ml con agua para purificación. La purificación de la mezcla bruta se realizó mediante HPLC preparativa en fase inversa Gilson 215 con MSD de Hewlett Packard Series 1100 y DAD G1315A utilizando una columna Phenomenex Luna de 5 micrómetros C8(2) 250*21,2 mm. El eluyente en gradiente utilizado fue 0,1% de ácido fórmico en agua (A) y acetonitrilo (B) con ácido tifluoroacético como

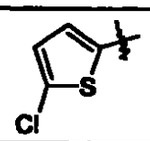
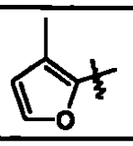
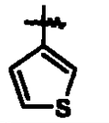
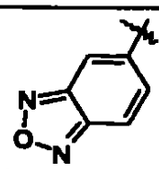
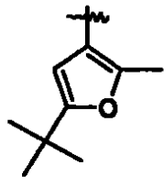
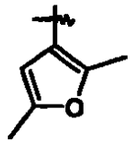
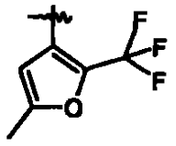
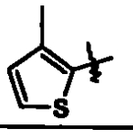
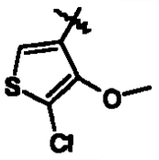
tampón: 0,04 min-80% de A, 20% de B; 20 min-20% de A, 80% de B; 25 min-100% de B. Las fracciones con el compuesto deseado se combinaron y se evaporaron hasta sequedad, proporcionando el compuesto del título 18A-1. El residuo se disolvió en metanol (1,5 ml) y se trató con HCl 4 M/dioxano (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 1 hora y después se secó en un flujo de nitrógeno a 30°C durante 18 horas, obteniéndose la sal clorhidrato del compuesto en forma de un sólido 18A-1 (4,2 mg, 10%): EM IEP+ (M+1) 394,3; ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,72 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,14 (t, *J*= 9,3 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,24 (s a, 4H).

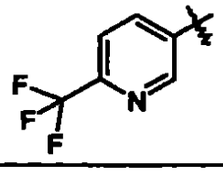
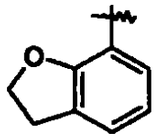
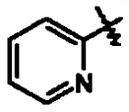
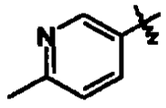
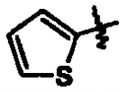
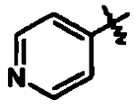
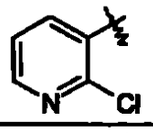
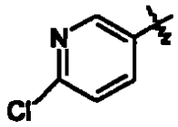
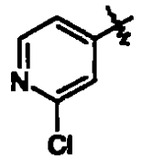
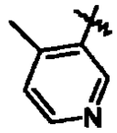
Los compuestos enumerados en la Tabla 15 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 18A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizandopreparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo

Tabla 15



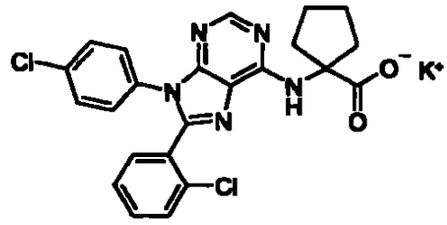
Nº Ejemplo	Ar	EM $(M+H)^+$
18A-2	2-cianofenilo	401,2
18A-3	3-cianofenilo	401,2
18A-4	3-fluorofenilo	394,2
18A-5	2,4-dimetoxifenilo	436,2
18A-6	4-trifluorometilfenilo	444,2
18A-7	4-cloro-2-metoxifenilo	440,2
18A-8	2-etoxifenilo	420,2
18A-9	3,4-difluorofenilo	412,2
18A-10	3-metoxifenilo	406,2
18A-11	4-isopropoxifenilo	434,2
18A-12	2-metoxifenilo	406,2
18A-13	3-cloro-4-fluorofenilo	428,0
18A-14	3-fluoro-2-metilfenilo	408,2
18A-15	4-difluorometoxifenilo	442,2
18A-16	4-cloro-2-fluorofenilo	428,0
18A-17	3-difluorometoxifenilo	442,2
18A-18	fenilo	376,2
18A-19	2,3-difluorofenilo	412,2
18A-20	2,4-difluorofenilo	412,2
18A-21	2-cloro-4-fluorofenilo	428,0
18A-22	3-cloro-2-fluorofenilo	428,0
18A-23		380,4
18A-24		416,4
18A-25		451,4
18A-26		378,9
18A-27		396,7

Nº Ejemplo	Ar	EM (M+H)$^+$
18A-28		416,7
18A-29		380,9
18A-30		382,0
18A-31		418,2
18A-32		436,2
18A-33		394,2
18A-34		448,2
18A-35		396,2
18A-36		446,0

Nº Ejemplo	Ar	EM (M+H)⁺
18A-37		445,2
18A-38		418,2
18A-39		377,2
18A-40		391,2
18A-41		382,0
18A-42		377,2
18A-43		411,0
18A-44		411,0
18A-45		411,0
18A-46		391,2

Ejemplo 19

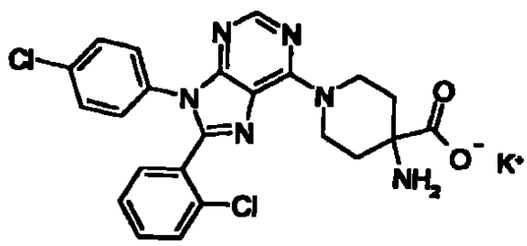
Preparación de sal de potasio del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-ilamino]ciclopentanocarboxílico (19A-1):



19A-1

Se combinaron ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (36 mg, 0,28 mmol) y Na_2SO_4 (15 mg, 0,14 mmol) en agua (1 ml). Se añadió 6cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (57,5 mg, 0,137 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 M y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a alto vacío, proporcionandouna relación de producto a purina de partida de 2:1 (49 mg). El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1,5 ml) y se trató con trimetilsilanolato de potasio (21 mg). Se añadió éter a la mezcla de reacción con agitación lenta y se formó un precipitado. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con cloruro de metileno/éter 1:1 y se secaron a alto vacío, proporcionando el compuesto del título 19A-1 (28 mg, 44%): EM IEP+ (M+1) 468,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,60 (dd, *J*= 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,50-7,35 (m, 5H), 7,29 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 2,42-2,33 (m a, 2H), 2,26-2,17 (m a, 2H), 1,87 (s a, 4H).

Preparación de la sal de potasio del ácido 4-amino-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico (19A-2):

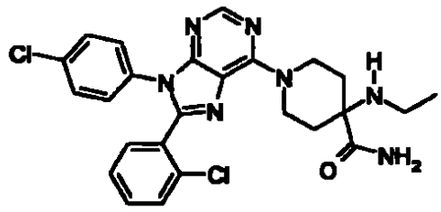


19A-2

Se preparó ácido 4-amino-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 19A-1. EM ESI+ (M+1)= 483,1.

Ejemplo 20

Preparación de amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (20A-1):



20A-1

Se añadió trietilamina (410 µl, 2,94 mmol) a una solución naranja pálido de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (1,00 g, 2,66 mmol) en acetona (13 ml) a temperatura ambiente. Se añadió después una solución de amida del ácido 4-etilaminopiperidin-4-carboxílico I(7A-80)f en agua (1,5 ml), proporcionando una solución de reacción amarilla transparente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla de reacción blanca turbia se diluyó con agua (11 ml).Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, seguido de 1 hora a 0°C, se recogió el

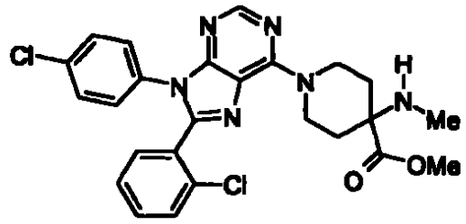
precipitado en un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con acetona:H_2O 1:1 fría. El sólido se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título 20A-1 en forma de un sólido incoloro (1,22 g, 90%): EM IEP+ (M+1) 510,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, *J*= 7,0 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,26 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,24 (s a, 2H), 2,51 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,10 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H).

Se suspendió el sólido anterior (1,00 g, 1,96 mmol) en isopropanol (16 ml) seguido de la adición de THF (6 ml), proporcionando una solución transparente. A temperatura ambiente, se añadió HCl 2 M acuoso (1,3 ml, 2,6 mmol) durante 1 minuto y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de calentamiento a reflujo y agitación durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 horas. Se recogió el precipitado incoloro en un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con isopropanol:H_2O 95:5 frío, se secó adicionalmente a vacío, proporcionando 20A-1, un sólido incoloro (0,86 g, 79%). Se suspendió una porción de este material (0,81 g, 1,48 mmol) en 15 ml de isopropanol:H_2O 95:5, después se calentó a reflujo y se agitó durante 17 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, después se recogió en un embudo de vidrio sinterizado medio y se aclaró con isopropanol:H_2O 95:5 a temperatura ambiente. Después del secado adicional a vacío, se obtuvo la sal clorhidrato del compuesto 20A-1 en forma de un sólido incoloro (0,72 g, 89%): EM IEP+ (M+1) 510,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,29 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,78 (s a, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,07 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,36 (t, *J*=

7,0 Hz, 3H). Se prepararon las sales bencenosulfonato y metanosulfonato de 20A-1 de forma análoga.

Ejemplo 21

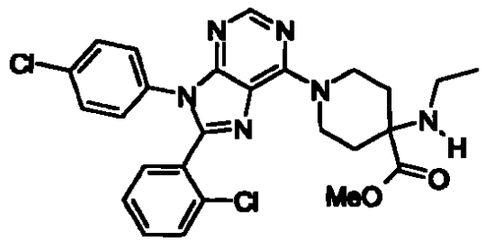
Preparación del éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico (21A-1):



21A-1

Se sellaron en un tubo amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico 7A-87 (Ejemplo 164; 53 mg, 0,093 mmol) y Amberlyst 15 (0,8 g) en metanol (5 ml), y después se calentó a 60°C durante 20 h. La resina se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol/trietilamina 2:1 y después 10% de NH_4OH en metanol. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y después se purificaron en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 0-2-4% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título 21A-1 en forma de un sólido marrón claro (26 mg, 55%): EMIEP+ (M+1) 511,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,28 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,55 (s m a, 1H), 4,65 (s m a, 2H), 4,3 (s m a, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (ddd, *J*= 13,7, 9,6, 3,7 Hz, 2H), 1,79 (dt, *J*= 13,7, 3,9 Hz, 2H).

Preparación de éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico (21A-2):

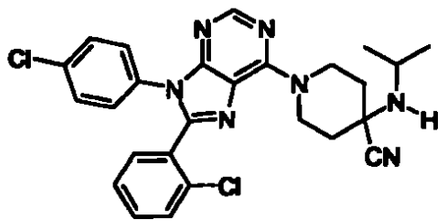


21A-2

Se preparó éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto21A-1. EM IQPA+ (M+1)= 525,3.

Ejemplo 22

Preparación de 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carbonitrilo (22A-1):

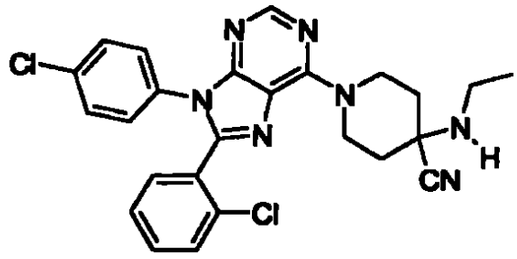


22A-1

Se enfrió a 0ºC una suspensión de 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-ona 7A-96 (48 mg, 0,11 mmol) en metanol (0,4 ml) y después se trató con 2-propilamina (15 µl, 0,15 mmol) y HCl acuoso concentrado. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de cianuro de sodio (8,1 mg, 0,16 mmol) en agua (0,4 ml); la reacción heterogénea se calentó a temperatura ambiente y después se permitió agitar durante ua

noche. Se añadió después tetrahidrofurano (0,4 ml) para solubilizar todos los reactivos. Se añadieron cianuro de sodio (8 mg, 0,16 mmol) y 2-propilamina (3 gotas) adicionales y se agitó durante una noche. La reacción se filtró y después se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título 22A-1 (27 mg, 48%) en forma de un sólido incoloro: EM IEP+ (M+1) 506,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,32 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,50 (s m a, 2H), 3,88 (s m a, 2H), 3,18 (septuplete, *J*= 6,0 Hz, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,82 (ddd, *J*= 13,3, 10,4, 3,7 Hz, 2H), 1,16 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Preparación de 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo (22A-2):

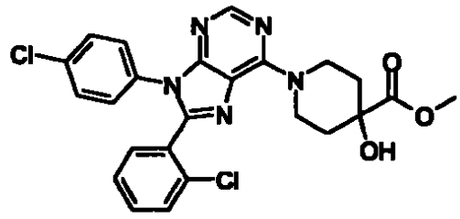


22A-2

Se preparó 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carbonitrilo utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 22A-1. EM IEP+ (M+1)= 492,1.

Ejemplo 23

Preparación del éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-hidroxipiperidin-4-carboxílico (23A-1):

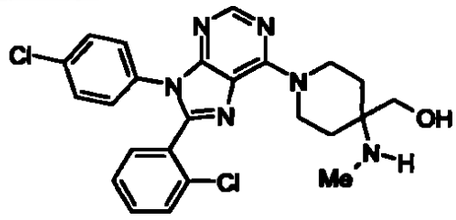


23A-1

Se acoplaron cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (59 mg, 0,16 mmol) y ácido 4-hidroxipiperidin-4-carboxílico (22 mg, 0,14 mmol) mediante el procedimiento general del ejemplo 19. El producto bruto (EMIEP (M+1) 484) se disolvió en metanol/benceno 1:1 (0,6 ml) y después se trató con trimetilsilildiazometano (2 M en hexanos, 0,17 ml, 0,34 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y después se purificó mediante TLC preparativa utilizando 4% de metanol en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título 23A-1 (31 mg, 44%). Se trató una solución de éter/cloruo de metileno del material con HCl 1 M en exceso, se concentró en una corriente de nitrógeno y después se trituró con éter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 23A-1 (27 mg, 36% global) en forma de un sólido de color tostado claro: EMIEP+ (M+1) 498,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,51-7,40 (m, 5H), 7,34 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,90 (s m a, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (td, *J*= 13,1, 4,1 Hz, 2H), 1,97 (d a, *J*= 12,4 Hz, 2H).

Ejemplo 24

Preparación de {1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-metilamino-piperidin-4-il}metanol (24A-1):

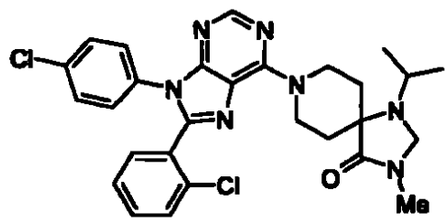


24A-1

Se trató una solución de éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico 21A-1 (91 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) a 0°C con hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tetrahidrofurano, 0,94 ml) y después se calentó a temperatura ambiente y se permitió agitar durante una noche. La mezcla se inactivó con NaOH 0,6 M (25 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), se concentró (80 mg) y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12M utilizando 5-10% de metanol y 0,5% de NH_4OH en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título 24A-1 (48 mg, 55%): EM IEP+ (M+1) 483,1; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,28 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,21 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,67 (s m a, 2H), 3,98 (s a, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,72 (dt, *J*= 14,1, 4,6 Hz, 2H), 1,62 (ddd, *J*= 14,1, 9,6, 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo 25

Preparación de sal clorhidrato de 8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1-isopropil-3-metil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona (25A-1):

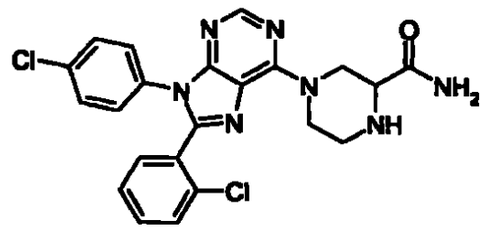


25A-1

Se trató una suspensión de 8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona 13A-1 (86 mg, 0,16 mmol) y yoduro de metilo (2 M en MTBE, 16 µl) en tetrahidrofurano/dimetilformamida 1:1 (2 ml) con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 12 mg, 0,3 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se extrajo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo, se secó (Na_2SO_4), se concentró (123 mg) y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 4% de metanol, proporcionando el compuesto del título 25A-1 en forma de un aceite (87 mg, cuantitativo). Se trató una solución de cloruro de metileno del material con HCl 1 M en exceso, se concentró en una corriente de nitrógeno y después se trituró con éter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 25A-1 (82 mg, 82% global) en forma de un sólido incoloro: EM IEP+ (M+1) 550,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 5H), 7,31 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,14 (s a, 2H), 3,78 (s a, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,28 (s a, 4H), 1,32 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 26

Preparación de amida del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico (26A-1):



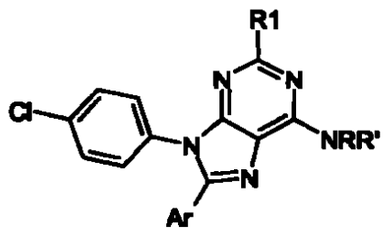
26A-1

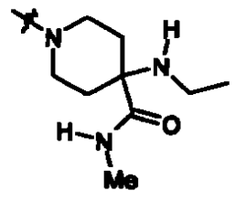
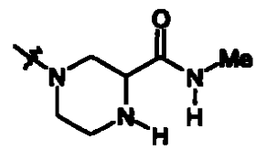
Se burbujeó NH_3 a una velocidad moderada durante 15 minutos a una solución a 0°C de éster etílico del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico 13A-9 (32 mg, 0,064 mmol) en metanol (4 ml). El recipiente se selló, se calentó a temperatura ambiente y se permitió agitar durante 4 días. La mezcla se concentró a presión reducida (123 mg) y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 3-6% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto del título 26A-1 (30 mg, cuantitativo). Se trató una solución en cloruro de metileno del material con HCl 1 M en exceso en éter, se concentró en una corriente de nitrógeno y después se trituró con éter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 26A-1 en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 468,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,53-7,36 (m, 5H), 7,35 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,52 (d a, *J*= 14,5 Hz, 2H), 4,28 (dd, *J*= 10,0, 3,7 Hz, 1H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,63 (dt, *J*= 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 18 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteiormente para la síntesis del compuesto 26A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera

análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

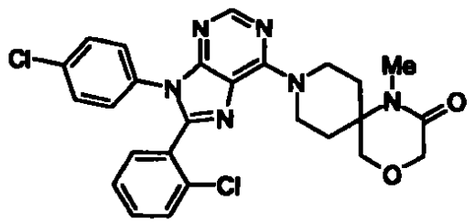
Tabla 18



Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)$^+$
26A-2	2-clorofenilo	-H		524
26A-3	2-clorofenilo	-H		482

Ejemplo 27

Preparación de 9-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-1-metil-4-oxa-1,9-diazaespiro[5.5]undecan-2-ona (27A-1):

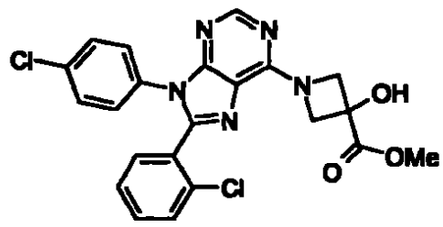


27A-1

Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo a una solución a 0°C de {1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-il}metanol 24A-1 (44 mg, 0,091 mmol) y trietilamina en cloruro de metileno (1 ml), y la reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y agitar durante una noche. La mezcla se diluyó después a 3 ml con cloruro de metileno, se añadió NaOH acuoso al 50% (0,6 ml) y se continuó la agitación durante una noche. La reacción se extrajo de bicarbonato de sodio acuoso saturado con cloruro de metileno, se secó (Na_2SO_4), se concentró (123 mg), se concentró a presión reducida (123 mg) y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 2,5-10% de metanol en cloruro de metileno con 0,5% de NH_4OH como eluyente, proporcionando el compuesto del título 27A-1 (15 mg, 32%). Se trató una solución de cloruro de metileno del material con HCl 1 M en exceso en éter, se concentró en una corriente de nitrógeno y después se trituró con éter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 27A-1 en forma de un sólido blanquecino: EM IEP+ (M+1) 523,3; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,32 (s, 1H), 7,53 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,22 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,55 (s m a, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,19 (m a, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (td, *J*= 13,3, 5,4 Hz, 2H), 1,88 (d a, *J*= 14,5 Hz, 2H).

Ejemplo 28

Preparación de éster metílico del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-3-hidroxiazetidin-3-carboxílico (28A-1):

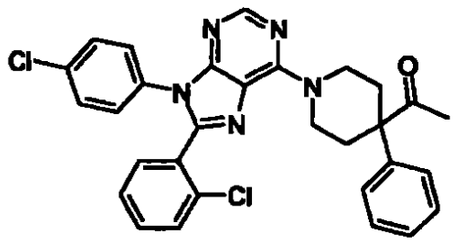


28A-1

Se añadió HCl (1 M en éter, 0,27 ml) a una solución a 0°C de amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-hidroxiazetidin-3-carboxílico 13A-10 (83 mg, 0,18 mmol) en metanol (2 ml). Después de 15 minutos, la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante Chromatotron utilizando cloruro de metileno/metanol/NH_4OH 30:1:0,05 a 20:1:0,1 como eluyente (14 mg, 17%): EM IEP+ (M+1) 470,2; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,61 (d, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,30 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

Ejemplo 29

Preparación de 1-[1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il]etanona (29A-1):



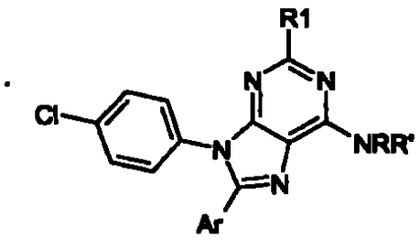
29A-1

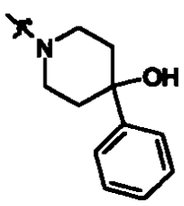
Se añadieron 1-(4-fenilpiperidin-4-il)etanona (48 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (70 µl, 0,5 mmol) a una solución de 6-cloro-9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purina I-(4A-7)c (68 mg, 0,18 mmol) en cloruro de metileno/etanol 1:1 (2 ml). La mezcla se agitó durante una noche, se concentró a presión reducida y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 5-10% de metanol en cloruro de metileno como eluyente, proporcionando el compuesto 29A-1 (77 mg, 78%).

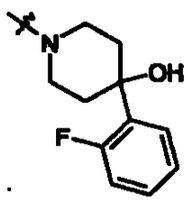
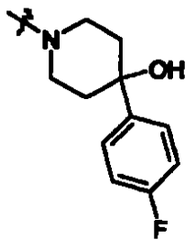
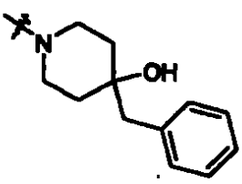
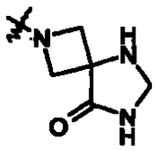
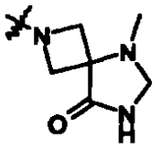
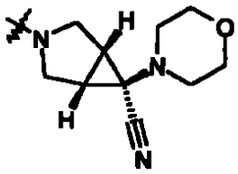
Se trató una solución de metanol/cloruro de metileno 1:1 del material con HCl 1 M en exceso en éter, se concentró en una corriente de nitrógeno y después se trituró con éter, proporcionando la sal clorhidrato del compuesto 29A-1 (77 mg): EM IEP+ (M+1) 542,5; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,51 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 9H), 7,34-7,29 (m, 3H), 2,70 (m a, 2H), 1,98 (m a, 2H).

Los compuestos enumerados en la Tabla 19 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 29A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y después se convirtieron generalmente en su correspondiente sal clorhidrato para ensayo.

Tabla 19

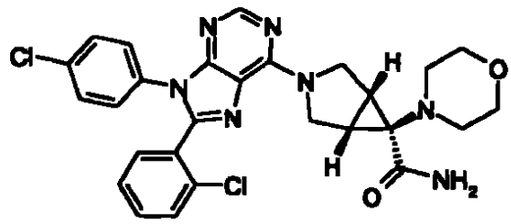


Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM $(M+H)^+$
29A-2	2-clorofenilo	-H		516

Nº Ej.	Ar	R1	-NRR'	EM (M+H)+
29A-3	2-clorofenilo	-H		534
29A-4	2-clorofenilo	-H		534
29A-5	2-clorofenilo	-H		530
29A-6	2-clorofenilo	H		466,1
29A-7	2-clorofenilo	H		480,1
29A-8	2-clorofenilo	H		532,4

Ejemplo 30

Preparación de amida del ácido 3-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]-6-morfolin-4-il-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carboxílico (30A-1):

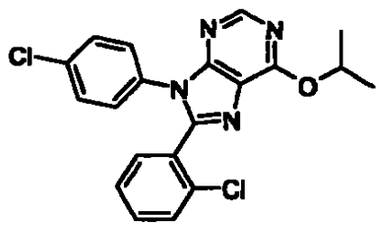


30A-1

Se calentó a 200°C durante 2 horas una mezcla de 3[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-6-morfolin-4-il-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-6-carbonitrilo 29A-8 (28 mg, 0,052 mmol) en H_2SO_4 concentrado (0,6 ml). Después de permitir enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, se enfrió en un baño de hielo y después se inactivó cuidadosamente con NaOH acuoso 5 M a pH 11. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 06% de metanol en cloruro de metileno como eluyente proporcionando, después de trituración con cloruro d metileno/hexanos, el compuesto del título 30A-1 (24 mg, 83%): EM IEP+ (M+1) 550,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,27 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,20 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,03 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 3,97 (d a, *J*= 9,1 Hz, 1H), 3,68-3,55 (m, 5H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,01 (s a, 1H), 1,96 (s a, 1H).

Ejemplo 31

Preparación de 9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-6-isopropoxi-9H-purina (31A-1):

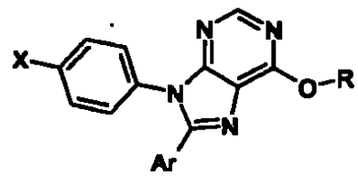


31A-1

Se combinaron 9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-ol (I-(4A-7)b; 50 mg, 0,14 mmol), 2-yodopropano (26 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (50 mg, 0,15 mmol) en dimetilformamida (0,7 ml) y se agitó durante una noche. Se añadieron 2-yodopropano (13 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (25 mg, 0,76 mmol) adicionales y se agitó durante un día adicional. La mezcla de reacción se diluyó con etiléter y después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó(Na_2SO_4), se evaporó hasta sequedad y después se purificó en una columna Biotage™ Flash 12S utilizando 0-70% de acetato de etilo en hexanos como eluyente, proporcionando el compuesto del título 31A-1 (34 mg, 56%); ^{1}H-RMN: EM IEP+ (M+1) 399,4 (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,51 (s, 1H), 7,56 (dd, *J*= 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,47-7,34 (m, 5H), 7,23 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 5,71 (septuplete, *J*= 6,2 Hz, 1H), 1,50 (d, *J*= 6,2 Hz, 6H).

Los compuestos enumerados en la tabla 20 siguiente se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 31A-1 utilizando los materiales de partida apropiados que están disponibles comercialmente, se prepararon utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o se prepararon de manera análoga a las rutas descritas anteriormente para otros intermedios.

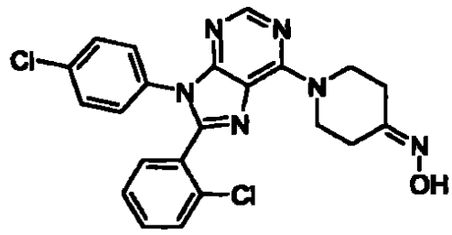
Tabla 20



Nº Ejemplo	Ar	X	-OR	EM $(M+H)^+$
31A-2	2-clorofenilo	CF_3	-Oet	419,2
31A-3	4-clorofenilo	CF_3	-Oet	419,2
31A-4	2-metilfenilo	CF_3	-Oet	399,3
31A-5	3-clorofenilo	Cl	-Oet	385,2
31A-6	4-clorofenilo	Cl	-Oet	385,2
31A-7	2-metilfenilo	Cl	-Oet	365,4
31A-8	2-clorofenilo	CF_3	-OiPr	433,3
31A-9	4-clorofenilo	CF_3	-OiPr	433,4
31A-10	2-metilfenilo	CF_3	-OiPr	413,4
31A-11	4-clorofenilo	Cl	-OiPr	399,4
31A-12	2-metilfenilo	Cl	-OiPr	379,4
31A-13	2-clorofenilo	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473,4
31A-14	3-clorofenilo	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473,4
31A-15	4-clorofenilo	CF_3	$-OCH_2CF_3$	473,4
31A-16	2-metilfenilo	CF_3	$-OCH_2CF_3$	453,4
31A-17	3-clorofenilo	Cl	$-OCH_2CF_3$	439,3
31A-18	2-metilfenilo	Cl	$-OCH_2CF_3$	419,1

Ejemplo 32

Preparación de 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]piperidin-4-ona oxima (32A-1):



32A-1

Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una mezcla de 1[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-ona 7A-96 (75 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (11,9 mg, 0,17 mmol) en metanol (0,3 ml). La reacción se extrajo después de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4) y se concentraron, proporcionando el compuesto del título 32A-1 (75 mg, 97%) en forma de un sólido: EM IEP+ (M+1) 453,4; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (dd, *J*= 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 5H), 7,31 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 4,45-4,18 (s m a, 4H), 2,61 (t, *J*= 6,0 Hz, 2H), 2,39 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H).

ENSAYO FARMACOLÓGICO

La utilidad de los compuestos de la presente invención en la práctica de la presente invención puede evidenciarse mediante la actividad en al menos uno de los protocolos descritos a continuación en la presente memoria. Se utilizan los siguientes acrónimos en los protocolos descritos a continuación.

BSA – seroalbúmina bovina

DMSO – dimetisulfóxido

EDTA – ácido etilendiaminotetraacético

PBS – solución salina tamponada con fosfato

EGTA – ácido etilenglicol-bis(β-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético

GDP – difosfato de guanosina

sc – subcutáneo

po – oral

ip – intraperitoneal

icv – intracerebroventricular

iv – intravenoso

[^{3}H]-SR141716A – clorhidrato de *N*-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida radiomarcada disponible en Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[^{3}H]CP-55940 – 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)-ciclohexil]fenol radiomarcado disponible en NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 – *N*-(piperidin-1-il)-1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-yodofenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida disponible en Tocris™, Ellisville, MO.

Todos los compuestos enumerados en la sección de ejemplos anterior se ensayaron en el ensayo de unión al receptor CB-1 siguiente. Los compuestos proporcionaron un intervalo de actividades de unión de 0,17 nM a 1 μM, con la excepción del ejemplo 19A-1, que tenía una actividad de unión de 2,8 nM y el ejemplo 19A-2, que demostró una actividad de unión de 1,2 nM. Aquellos compuestos con una actividad < 20 nM se ensayaron después en el

ensayo de unión de a CB-1 GTPγ[^{35}S] y el ensayo de unión de CB-2 descritos a continuación en la sección de ensayos de unión biológica. Los compuestos seleccionados se ensayaron después *in vivo* utilizando uno o más de los ensayos funcionales descritos en la sección de ensayos funcionales biológicos siguiente.

Ensayos biológicos in vitro

Se describen sistemas de bioensayo para determinar las propiedades de unión a CB-1 y CB-2 y la actividad farmacológica de los ligandos de receptor de cannabinoides por Roger G. Pertwee en "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) y en el documento WO 92/02640 (solicitud de patente de EE.UU. nº 07/564.075, presentada el 8 de agosto de 1990, incorporada a la presente memoria como referencia).

Los siguientes ensayos se dIEPñaron para detectar compuestos que inhiben la unión de [^{3}H] SR141716A (ligando selectivo de CB-1 radiomarcado) y [^{3}H] 5-(1,1-dimetilheptil)-2-[5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)ciclohexil]fenol ([^{3}H] CP-55940; ligando de CB-1/CB-2 radiomarcado) a sus respectivos receptores.

Protocolo de unión al receptor CB-1 de rata

Se cortaron en pedazos cerebros PelFreeze (disponibles en Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) y se dispusieron en tampón de preparación de tejidos (Tris HCl 5 mM, pH= 7,4 y EDTA 2 mM), se sometieron a Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15 minutos. El homogeneizado se centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4ºC. El sobrenadante se

recuperó y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 25 ml de TME (Tris 25 nM, pH= 7,4, $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro utilizado. Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 20 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] SR141716A en un tampón de ligando (0,5% de BSA más TME) y se añadieron 25µl a la placa. Se utilizó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y después se añadieron 200 µl de tejido de cerebro de rata a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 20°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después mediante Skatron con placas de filtro GF/B preempapadas en BSA (5 mg/ml) más TME. Se lavó cada filtro dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana, los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™ (disponible en PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

<u>Protocolo de unión a receptor CB-1 humano</u>

Se recogieron células de riñón embriónico humano 293 (HEK 293) transfectadas con ADNc del receptor CB-1 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de homogeneización (EDTA 10 mM, EGTA 10 mM, bicarbonato de sodio 10 mM, inhibidores de proteasa; pH= 7,4), y se homogeneizaron con un homogenerizador Dounce. El homogeneizado se

centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 25.000 x g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 10 ml de tampón de homogeneización y se volvió a centrifugar a 25.000 x g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspendió en 1 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH= 7,4) que contenía $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM). Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 20 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y TME) y después se añadieron 25 µl a una placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] SR141716A en un tampón de ligando (0,5% de BSA más TME) y se añadieron 25µl a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después mediante Skatron en placas de filtro GF/B preempapadas con BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Por la mañana, los filtros se contaron en un contador Wallac Betaplate™ (disponible en PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

<u>Protocolo de unión a receptor CB-2</u>

Se recogieron células de ovario de hámster chino K1 (CHOK1) transfectadas con ADNc de CB-2 (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) en tampón de preparación de tejido (tampón Tris HCl 5 mM (pH= 7,4) que contiene EDTA 2 mM), se sometieron a Polytron a alta velocidad y se mantuvieron en hielo durante 15minutos. El homogeneizado se

centrifugó después a 1.000 x g durante 5 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 100.000 x g durante 1 hora a 4°C. El sedimento se resuspendió después en 25 ml de TME (tampón Tris 25 mM (pH= 7,4) que contenía $MgCl_2$ 5 mM y EDTA 1 mM) por cerebro utilizado. Se realizó un ensayo de proteína y se añadieron 200 µl de tejido por un total de 10 µg al ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de fármaco (0,5% de BSA, 10% de DMSO y 80,5% de TME) y después se añadieron 25 µl a la placa de polipropileno de pocillos profundos. Se diluyó [^{3}H] CP-55940 en un tampón de ligando (0,5% de BSA y 99,5% de TME) y después se añadieron 25µl a cada pocillo a una concentración de 1 nM. Se utilizó un ensayo de proteína BCA para determinar la concentración de tejido apropiada y se añadieron 200 µl de tejido a la concentración apropiada a la placa. Las placas se cubrieron y se dispusieron en un incubador a 30°C durante 60 minutos. Al final del periodo de incubación, se añadieron 250 µl de tampón de parada (5% de BSA más TME) a la placa de reacción. Las placas se recogieron después con formato Skatron en placas de filtro GF/B preempapadas en BSA (5 mg/ml) más TME. Cada filtro se lavó dos veces. Los filtros se secaron durante una noche. Los filtros se contaron después en el contador Wallac Betaplate™.

<u>Ensayo de unión a GTPγ[^{35}S] a CB-1</u>

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 transfectadas de forma estable con ADNc del receptor CB-1 humano. Las membranas se prepararon a partir de células como se describe por Bass *et al.* en "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists",

Molecular Pharmacology, **50**, 709-715 (1996). Los ensayos de unión a GTPγ[^{35}S] se realizaron en formato FlashPlate™ de 96 pocillos por duplicado utilizando GTPγ[^{35}S] 100 pM y 10 µg de membrana por pocillo en tampón de ensayo compuesto por Tris HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 3 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 20 mM, NaCl 100 mM, GDP 30 µM, seroalbúmina bovina al 0,1% y los siguientes inhibidores de proteasa: bacitracina 100 µg/ml, benzamidina 100 µg/ml, aprotinina 5 µg/ml, leupeptina 5 µg/ml. La mezcla de ensayo se incubó después con concentraciones crecientes de antagonista (10^{10} M a 10^{-5} M) durante 10 minutos y se expuso al agonista de cannabinoides CP-55940 (10 µM). Los ensayos se realizaron a 30°C durante 1 hora. Las FlashPlate™ se centrifugaron después a 2000 x g durante 10 minutos. Se cuantificó después la estimulación de la unión a GTPγ[^{35}S] utilizando un Wallac Microbeta. Los cálculos de CE_{50} se realizaron utilizando Prism™ de GraphPad.

Se midió el agonismo inverso en ausencia de agonista.

Protocolo de ensayo funcional de CB-1 basado en FLIPR

Se utilizaron para este ensayo células CHO-K1 cotransfectadas con ADNc del receptor CB-1 humano (obtenido de la Dra. Debra Kendall, Universidad de Connecticut) y la proteína G promiscua G16. Las células se sembraron 48 horas antes a 12500 células por pocillo en placas de ensayo negras transparentes de 384 pocillos recubiertas de colágeno. Las células se incubaron durante 1 hora con Fluo-4 AM 4 µM (Molecular Probes) en DMEM (Gibco) que contenía probenicida 2,5 mM y ácido plurónico (0,04%). Las placas se lavaron después 3 veces con solución salina tamponada con HEPES (que contiene probenicida 2,5 mM) para eliminar el tinte en exceso. Después de 20

minutos, las placas se añadieron individualmente al FLIPR y los niveles de fluorescencia se controlaron continuamente durante un periodo de 80 segundos. Se realizaron adiciones de compuesto simultáneamente a los 384 pocillos después de 20 segundos de línea base. Los ensayos se realizaron por triplicado y se generaron curvas de concentración-respuesta de 6 puntos. Los compuestos antagonistas se expusieron posteriormente a WIN 55.2122 3 µM (agonista). Los datos se analizaron utilizando Graph Pad Prism.

Detección de agonistas inversos

Se utilizó el siguiente protocolo de ensayo de AMP cíclico utilizando células intactas para determinar la actividad agonista inversa.

Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de siembra de 10.000-14.000 células por pocillo a una concentración de 100µl por pocillo. Las placas se incubaron durante 24 horas en un incubador a 37°C. Los medios se eliminaron y se añadieron medios carertes de suero (100 µl). Las placas se incubaron después durante 18 horas a 37°C.

Se añadió medio exento de suero que contenía IBMX 1 mM a cada pocillo, seguido de 10 µl de compuesto de ensayo (solución madre 1:10 (compuesto 25 mM en DMSO) en 50% de DMSO/PBS) diluido 10x en PBS con 0,1% de BSA. Después de incubar durante 20 minutos a 37°C, se añadió forscolina 2 µM y después se incubó durante 20 minutos adicionales a 37°C. Los medios se eliminaron, se añadieron 100 µl de HCl 0,01 N y después se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el lisado celular (75 µl) junto con 25 µl de tampón de ensayo (suministrado por el kit de ensayo de AMPc FlashPlate™ disponible en NEN Life Science Products, Boston, MA)

a una Flashplate. Se añadieron patrones de AMPc y trazador de AMPc siguiendo el protocolo del kit. Se incubó después la Flashplate durante 18 horas a 4°C. El contenido de los pocillos se aspiró y se contó en un contador de centelleo.

Ensayos biológicos in vivo

Se ha mostrado que los agonistas de cannabinoides tales como Δ^9-tetrahidrocannabinol (Δ^9-THC) y CP-55940 afectan a cuatro comportamientos característicos en ratones, colectivamente conocidos como la tétrada. Para una descripción de estos comportamientos véanse: Smith, P.B., *et al.*, en "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice", J. Pharmacol. Exp. Ther., **270**(1), 219-227 (1994) y Wiley, J. *et al.* en "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats", Eur. J. Pharmacol., **276**(1-2), 49-54 (1995). La reversión de estas actividades en los ensayos de actividad locomotora, catalepsia, hipotermia y placa caliente descritos a continuación proporciona un examen para la actividad *in vivo* de antagonistas de CB-1.

Todos los datos se presentan como % de reversión del agonista solo utilizando la siguiente fórmula: (CP/agonista – vehículo/agonista) / (vehículo/vehículo – vehículo/agonista). Los números negativos indican una potenciación de la actividad agonista o actividad no antagonista. Los números positivos indican una reversión de la actividad para ese ensayo particular.

Actividad locomotora

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 6; 17-19 g; Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a CP-55940 (sc). Veinticinco minutos después de la inyección de agonista, los ratones se dispusieron en jaulas acrílicas transparentes (431,8 cm x 20,9 cm x 20,3 cm) que contenían virutas de madera limpias. Se permitió a los sujetos explorar los alrededores durante un total de aproximadamente 5 minutos y se registró la actividad mediante detectores de movimiento infrarrojos (disponibles en Coulborn Instruments™, Allentown, PA) que se dispusieron en la parte superior de las jaulas. Los datos se recogieron informáticamente y se expresaron como "unidades de movimiento".

Catalepsia

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 6, 17-19 g a la llegada) con compuesto de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron a CP-55940 (sc). Noventa minutos después de la inyección, los ratones se dispusieron en un anillo de acero de 6,5 cm unido a un soporte de anillo a una altura de aproximadamente 30,48 cm. El anillo se montó en una orientación horizontal y el ratón se suspendió en el hueco del anillo con las patas delanteras y traseras agarrando el perímetro. Se registró la duración en que el ratón permaneció completamente inmóvil (excepto por movimientos respiratorios) durante un periodo de 3 minutos.

Los datos se presentaron en forma de porcentaje de la tasa de inmovilidad. La tasa se calculó dividiendo el número de segundos que el ratón

permanece inmóvil entre el tiempo total del periodo de observación y multiplicando el resultado por 100. Se calculó después el porcentaje de reversión del agonista.

Hipotermia

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 5, 17-19 g a la llegada) con compuestos de ensayo (sc, po, ip o icv). Quince minutos después, los ratones se expusieron al agonista de cannabinoides CP-55940 (sc). Sesenta y cinco minutos después de la inyección de agonista, se tomaron las temperaturas corporales rectales. Esto se realizó insertando una pequeña sonda termostática aproximadamente 2-2,5 cm en el recto. Las temperaturas se registraron a la décima de grado más cercana.

Placa caliente

Se pretrataron ratones ICR macho (n= 7, 17-19 g a la llegada) con compuestos de ensyo (sc, po, ip o iv). Quince minutos después, se expusieron los ratones a un agonista de cannabinoide CP-55940 (sc). Cuarenta y cinco minutos más tarde, se ensayó en cada ratón la reversión de la analgesia utilizando un medidor de placa caliente estándar (Columbus Instruments). La placa caliente era de 25,4 cm x 25,4 cm x 1,91 cm, con una pared acrílica transparente alrededor. Se registró la latencia de golpeo, lamida o sacudida de las patas traseras o salto de la plataforma a la décima de segundo más cercana. El cronómetro se activó por el experimentador, y cada ensayo tenía un corte de 40 segundos. Los datos se presentaron en forma de porcentaje de reversión de la analgesia inducida por el agonista.

Ingesta de alimento

Se utilizó el siguiente examen para evaluar la eficacia de los compuestos de ensayo para inhibir la ingesta de alimento en ratas SpragueDawley después de una noche de ayuno.

Se obtuvieron ratas macho Sprague-Dawley de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Las ratas se albergaron individualmente y se alimentaron con pienso en polvo. Se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y recibieron alimento y agua a voluntad. Los animales se aclimataron al animalario durante un periodo de una semana antes de realizar el ensayo. El ensayo se completó durante la porción iluminada del ciclo.

Para realizar el examen de eficacia de la ingesta de alimento, las ratas se transfirieron a jaulas de ensayo individuales sin alimento la tarde antes del ensayo, y las ratas se sometieron a ayuno durante la noche. Después de la noche de ayuno, se dosificó a las ratas la mañana siguiente el vehículo o compuestos de ensayo. Se dosificó un antagonista conocido (3 mg/kg) como control positivo, y un grupo de control recibió vehícub solo (sin compuesto). Los compuestos de ensayo se dosificaron a intervalos entre 0,1 y 100 mg/kg dependiendo del compuesto. El vehículo estándar era 0,5% (p/v) de metilcelulosa en agua y la vía de administración estándar era oral. Sin embargo, se utilizaron diferentes vehículos y vías de administración para acomodar diversos compuestos cuando fue necesario. Se proporcionó alimento a las ratas 30 minutos después de dosificar, y se inició el sistema de ingesta de alimento automatizado Oxymax (Columbus Instuments, Columbus, Ohio). Se

registró continuamente la ingesta de alimento individual de las ratas a intervalos de 10 minutos durante un periodo de 2 horas. Cuando fue necesario, la ingesta de alimento se registró manualmente utilizando una balanza electrónica; el alimento se pesó cada 30 minutos después de proporcionar el alimento hasta cuatro horas después de proporcionar el alimento. Se determinó la eficacia del compuesto comparando el patrón de ingesta de alimento de ratas tratadas con compuesto con las tratadas con vehículo y control positivo estándar.

Ingestión de alcohol

El siguiente protoloco evalúa los efectos de la ingesta de alcohol en ratas hembra aficionadas al alcohol (P) (criadas en la Universidad de Indiana) con un extenso historial bebedor. Las siguientes referencias proporcionan descripciones detalladas de las ratas P: Li, T.-K., *et al.*, "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" en Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds. McClearn C.E., Deitrich, R.A. y Erwin V.G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L., *et al.*, "New strains of rats with alcohol preference and nonpreference" Alcohol And Aldehyde Metabolizing Systems 3, Academic Press, Nueva York, 537-544 (1977); y Lumeng, L. *et al.* "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats", Pharmacol. Biochem. Behav., 16, 125-130 (1982).

Se proporcionó a ratas hembra 2 horas de acceso a alcohol (10% v/v y agua, elección de 2 botellas) diariamente al inicio del ciclo de oscuridad. Las ratas se mantuvieron en un ciclo inverso para facilitar las interacciones del

experimentador. Los animales se asignaron inicialmente a cuatro grupos igualados para la ingesta de alcohol: grupo 1- vehículo (n= 8); grupo 2 – control positivo (por ejemplo 5,6 mg/kg de AM251; n= 8); grupo 3– compuesto de ensayo a dosis baja (n= 8); y grupo 4– dosis alta de compuesto de ensayo (n= 8). Los compuestos de ensayo se mezclaron generalmente en un vehículo de 30% (p/v) de β-ciclodextrina en agua destilada a un volumen de 1-2 ml/kg. Las inyecciones de vehículo se administraron a los cuatro grupos durante los primeros dos días del experimetno. Esto fue seguido por 2 días de inyecciones de fármaco (a los grupos apropiados) y un díafinal de inyecciones de vehículo. Los días de inyección de fármaco, los fármacos se administraron sc 30 minutos antes de un periodo de acceso al alcohol de 2 horas. Se midió la ingesta de alcohol para todos los animales durante el periodo de ensayo y se ealizó una comparación entre animales tratados con fármaco y vehículo para determinar los efectos de los compuestos sobre el comportamiento de bebida de alcohol.

Se realizaron estudios de bebida adicionales utilizando ratones hembra C57Bl/6 (Charles River). Diversos estudios han mostrado que esta cepa de ratones consumirá fácilmente alcohol, requiriendo poca o ninguna manipulación (Middaugh *et al.*, "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le *et al.*, "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, and DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

Para los fines de los inventores, se albergaron individualmente los ratones tras su llegada (17-19 g) y se les permitó acceso ilimitado a pienso para ratas en polvo, agua y una solución de alcohol al 10% (p/v). Después de 2-3 semanas de acceso ilimitado, se restringió el agua durante 20 horas y se

restringió el alcohol a sólo 2 horas de acceso dàrio. Esto se realizó de manera que el periodo de acceso fuese las dos últimas horas de la parte oscura del ciclo de luz.

Una vez se estabilizó el comportamiento de bebida, empezó el ensayo. Los ratones se consideraron estables cuando el consumo medio de alcohol durante 3 días era ± 20% de la media durante los 3 días. El día 1 del ensayo consistió en que todos los ratones recibieron inyección de vehículo (sc o ip). De 30 a 120 minutos después de la inyección, se dio acceso a alcohol y agua. Se calculó el consumo de alcohol para ese día (g/kg) y los grupos se asignaron (n= 7-10) de modo que todos los grupos tuvieran una ingesta de alcohol equivalente. Los días 2 y 3, se inyectó a los ratones vehículo o compuesto de ensayo y se siguió el mismo protocolo que el día anterior. El día 4 fue de evacuación y no se administraron inyecciones. Los datos se analizaron utilizando medidas ANOVA repetidas. Se comparó el cambio en el consumo de agua o alcohol con el vehículo para cada día del ensayo. Los resultados positivos se interpretarían como que un compuesto era capaz de reducir significativamente el consumo de alcohol sin tener efecto sobre el agua.

Consumo de oxígeno

Procedimientos:

Se mide el consumo de oxígeno corporal total utilizando un calorímetro indirecto (Oxymax de Columbus Instruments, Columbus, OH) en ratas macho Sprague Dawley (si se utiliza otra cepa de rata o ratas hembra, se especificará). Se disponen las ratas (300-380 g de peso corporal) en las cámaras del calorímetro y las cámaras se disponen en monitores de actividad.

Estos estudios se realizan durante el ciclo de luz. Antes de la medida del consumo de oxígeno, las ratas se alimentan con pienso estándar a voluntad. Durante la medida del consumo de oxígeno, no está disponible alimento. Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria basales predosis cada 10 minutos durante 2,5 a 3 horas. Al final del periodo basal de pre dosificación, las cámaras se abren y se administra a los animales una dosis única de compuesto (el intervalo de dosis habtual es de 0,001 a 10 mg/kg) mediante sonda esofágica oral (u otra vía de administración como se especifica, concretamente sc, ip, iv). Los fármacos se preparan en metilcelulosa, agua u otro vehículo especificado (los ejemplos incluyen PEG400, 30% de betadclodextrano y propilenglicol). Se miden el consumo de oxígeno y la actividad ambulatoria cada 10 minutos durante 16 horas adicionales después de la dosificación.

El software del calorímetro Oxymax calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) basado en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en el contenido de oxígeno en los puertos de entrada y salida. Los monitores de actividad tienen 15 rayos de luz infrarroja separados 2,54 cmde cada eje, la actividad ambulatoria se registra cuando se rompen dos rayos consecutivos y los resultados se registran como cuentas.

Se calcula el consumo de oxígeno en reposo, durante la pre- y post-dosificación, promediando los valores de consumo de O_2 de 10 minutos, excluyendo los periodos de alta actividad ambulatoria (conteo de actividad ambulatoria > 100) y excluyendo los 5 primeros valores del periodo pre dosificación y el primer valor del periodo post-dosificación. Se reseña el cambio en el consumo de oxígeno como un porcentaje, y se calcula dividiendo el

consumo de oxígeno en durante la reposo post-dosificación entre el consumo de oxígeno durante la pre-dosificación x 100. Los experimentos se realizarán típicamente con n= 4-6 ratas, y los resultados se reseñan como media ± error típico de la media.

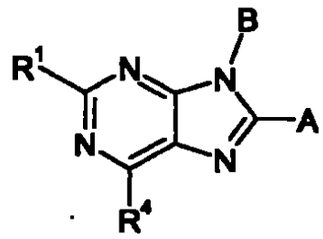
Interpretación;

Un aumento del consumo de oxígeno de >10% se considera un resultado positivo. Históricamente, las ratas tratadas con vehículo no tienen cambios en el consumo de oxígeno respecto al valor basal de la pre-dosis.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

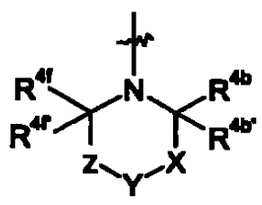
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

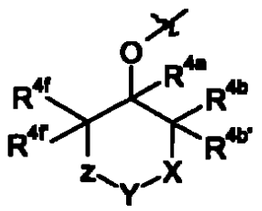
R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



(IA)



(IB)

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el resto opcionalmente sustituido,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e},$R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el resto,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno,

Y es oxígeno, azufre, -C(O)-, -C(=N-OH)- o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino,

$H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, HO-NH-, alquil (C_1-C_6)-amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando el citado resto opcionalmente sustituido,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anilb lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -$NR^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, -CH_2CH_2- o -$C(R^{4e})(R^{4e'})$-, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado el grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-

C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

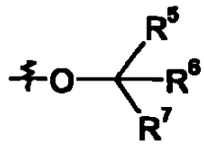
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

con la condición de que cuando R^4 es un grupo de fórmula (IA), entonces (a) al menos uno de R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c}, $R^{4c'}$, R^{4d}, $R^{4d'}$, $R^{4d''}$, R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ sea distinto de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo; y (b) Y no sea oxígeno, azufre ni -NH- cuando X y Z son un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$, y R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son hidrógeno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



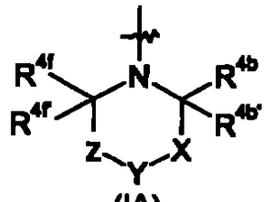
(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo que tiene la fórmula (IA)



(IA)

en la que

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, -CH_2CH_2- o -C(R^{4c})($R^{4c'}$), siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o

totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocílico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

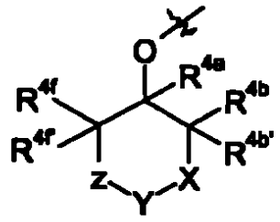
o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroaril , un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo de fórmula (IB)



(IB)

en la que R^{4a} es como se define en la reivindicación 1;

R^{4b} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo,

heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

$R^{4b'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})$, siendo R^{4c} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4c'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o

totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo R^{4d} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto, y

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama,y

conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

Y es $-NR^{4d''}-$, en el que $R^{4d''}$ es un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo R^{4e} hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno, y

$R^{4e'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

R^{4f} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$-, o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_8), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_8)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto; y

$R^{4f'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

4. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en el que

X es $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$, un alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ un hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonilo, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, $H_2NC(O)-$, un alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)- o (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)- opcionalmente sustituido;

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

5. El compuesto de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que Y es $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo R^{4d} es hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-,

arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

$R^{4d'}$ es hidrógeno, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama y conteniendo opcionalmente el citado anillo lactona y el citado anillo lactama un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que

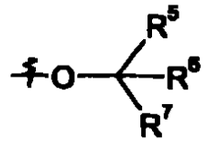
R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4f} y $R^{4f'}$ son todos hidrógeno; y

R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 a 6 miembros o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y el

citado anillo lactona o el citado anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre;

una sal farmacéuticamene aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es un grupo que tiene fórmula (IC)



(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, o

R^5 y R^6 o R^5 y R^7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del compuesto o la sal, o un solvato o hidrato del compuesto, la sal o el profármaco.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que cada A y B son independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo y ciano;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

9. Un compuesto seleccionado del grupo constituidopor:

9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)-9*H*-purina;

9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-9*H*-purina;

metilamida del ácido 4-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperazin-2-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-etilaminoazetidin-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-isopropilaminoazetidin-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-propilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-fluorofenil)-2-metil-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-pirrolidin-1-ilpiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-etilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-isopropilaminopiperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 4-amino-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-metilaminopiperidin-4-carboxílico;

1-{1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-il}etanona;

[3-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-3-(1α,5α,6α)aza-biciclo[3,1,0]hex-6-il]dimetilamina;

1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol;

1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-4-fenilpiperidin-4-ol;

4-bencil-1-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]piperidin-4-ol;

8-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;

8-[9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-isopropil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona;

9-[9-(4-clorofenil)-8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]-1-metil-4-oxa-1,9-diazaespiro[5,5]undecan-2-ona;

6-(1-bencilpirrolidin-3-iloxi)-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina;

9-(4-clorofenil)-6-(1-ciclohexilazetidin-3-iloxi)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina;

6-*terc*-butoxi-9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-9*H*-purina; y

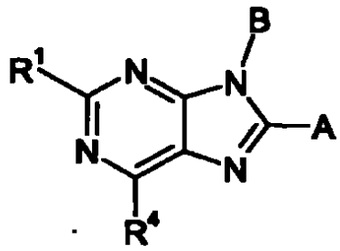
9-(4-clorofenil)-8-(2,4-diclorofenil)-6-isopropoxi-9*H*-purina;

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato o hidrato del citado compuesto o la citada sal.

10. Una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, un profármaco del citado compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del citado compuesto o el citado profármaco, o un solvato o hidrato del citado compuesto, el citado profármaco o la citada sal; y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. La composición de la reivindicación 10, que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado de un agonista pacial de receptor de nicotina, un antagonista opioide, un agente dopaminérgico, un agente anti-ADHD o un agente anti-obesidad.

12. Un compuesto de fórmula (1c/d)



(1c/d)

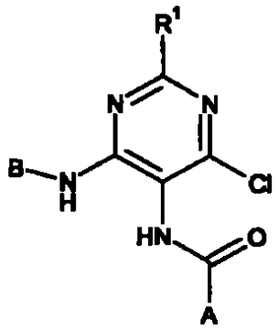
en la que

cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo y ciano;

R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4); y

R^4 es hidroxi o halo.

13. Un compuesto de fórmula (1b)



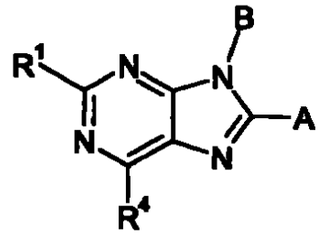
(1b)

en la que

cada A y B es independientemente un fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por halo, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo y ciano; y

R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4).

14. Un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptor de cannabinoides en animales, que comprende la etapa de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que

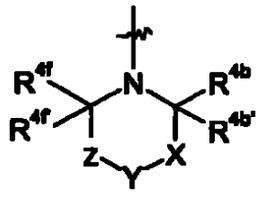
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

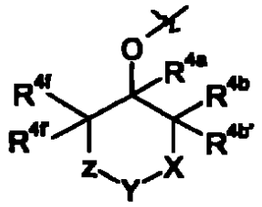
R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



(IA)



(IB)

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, $-C(O)-$ o $-C(R^{4d})(R^{4d'})-$, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros, o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando

opcionalmente sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y el citado anillo lactona y el citado anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es $-NR^{4d''}-$, siendo $R^{4d''}$ hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-(CO)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

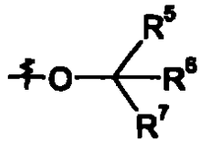
o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-,

dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_8)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo(C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R^5 y R_7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

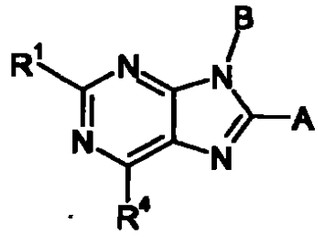
(iii) un grupo amino sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), aril

alquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_3) parcial o totalmente saturado y un heterociclo total o parcialmente saturado; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquil (C_1-C_6)amino, di(alquil (C_1-C_6))amino, alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo total o parcialmente saturado y un cicloalquilo total o parcialmente saturado;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

15. El uso de un compueso de fórmula (II) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que está modulado por un antagonista de receptor de cannabinoide



(II)

en la que

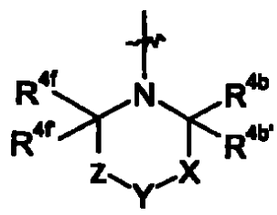
A es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

B es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

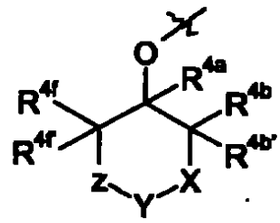
R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) sustituido con halo o alcoxi (C_1-C_4);

R^4 es

(i) un grupo que tiene fórmula (IA) o fórmula (IB)



(IA)



(IB)

en las que R^{4a} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);

cada R^{4b} y $R^{4b'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, (alquil (C_1-C_4))$_2$amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4b} o $R^{4b'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

X es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4c})(R^{4c'})-$, siendo cada R^{4c} y $R^{4c'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo,

heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4c} o $R^{4c'}$ tomado conjuntamente con R^{4e}, $R^{4e'}$, R^{4f} o $R^{4f'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno;

Y es oxígeno, azufre, -C(O)- o -C(R^{4d})($R^{4d'}$)-, siendo cada R^{4d} y $R^{4d'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)$- o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4d} y $R^{4d'}$ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros, un anillo lactona de 5 ó 6 miembros, o un anillo lactama de 4 a 6 miembros, estando opcionalmerte sustituidos el citado anillo heterocíclico, el citado anillo lactona y el citado anillo lactama, y el citado anillo lactona y el citado anillo lactama contienen opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, o

Y es -N$R^{4d''}$-, siendo $R^{4d''}$ hidrógeno o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alquil (C_1-C_3)sulfonil-, alquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, dialquil (C_1-C_3)aminosulfonil-, acilo, alquil (C_1-C_6)-O-C(O)-, arilo y heteroarilo, estando opcionalmente sustituido el citado resto;

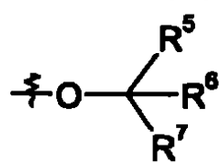
Z es un enlace, $-CH_2CH_2-$ o $-C(R^{4e})(R^{4e'})-$, siendo cada R^{4e} y $R^{4e'}$ independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquib (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4e} o $R^{4e'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; y

cada R^{4f} y $R^{4f'}$ es independientemente hidrógeno, ciano, hidroxi, amino, $H_2NC(O)-$ o un resto químico seleccionado del grupo constituido por alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), aciloxi, acilo, alquil (C_1-C_3)-O-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, (alquil (C_1-C_4))$_2$N-C(O)-, alquil (C_1-C_6)amino-, dialquil (C_1-C_4)amino-, cicloalquil (C_3-C_6)amino-, acilamino-, arilalquil (C_1-C_4)amino-, heteroarilalquil (C_1-C_4)amino-, arilo, heteroarilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 3 a 6 miembros y un anillo carbocíclico parcial o totalmente saturado de 3 a 8 miembros, estando opcionalmente sustituido el citado resto,

o R^{4f} o $R^{4f'}$ tomado conjuntamente con R^{4b}, $R^{4b'}$, R^{4c} o $R^{4c'}$ forma un enlace, un puente metileno o un puente etileno; o

(ii) un grupo que tiene fórmula (IC)



(IC)

en la que cada R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y R^7 es alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)- sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_4)alquil (C_1-C_4)-, alquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)-, dialquil (C_1-C_4)aminoalquil (C_1-C_4)- o un anillo heterocíclico parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno,

o R^5 y R^6 o R_7 tomados conjuntamente forman una lactona de 5 ó 6 miembros, una lactama de 4 a 6 miembros o un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, estando opcionalmente sustituidos la citada lactona, la citada lactama y el citado heterociclo;

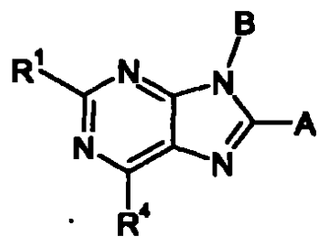
(iii) un grupo amino sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_4), un cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxialquilo (C_1-C_8), alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_8), heteroarilalquilo (C_1-C_3) parcial o totalmente saturado y un heterociclo total o parcialmente saturado; o

(iv) un grupo alquilo (C_1-C_8) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidroxi, alcoxi (C_1-C_8), amino, alquil (C_1-C_8)amino, di(alquil (C_1-C_8))amino, alquil (C_1-C_3)sulfonilo, alquil (C_1-C_3)sulfamilo, di(alquil (C_1-C_3))sulfamilo, aciloxi, un heterociclo total o parcialmente saturado y un cicloalquilo total o parcialmente saturado;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco del citado compuesto o la citada sal, o un solvato o hidrato del citado compuesto, la citada sal o el citado profármaco.

RESUMEN

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I) que actúan como ligandos de receptor de cannabinoides y sus usos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoide en animales.



(I)

433

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
PFIZER INC
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 8 de febrero de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Sello de recibido 10 de febrero de 2005, PFIZER INC. Departamento de Patentes, Presentaciones extranjeras Groton.

Fecha de envío: 03.02.2005
Referencia del solicitante o representante: PC25033A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04619
Fecha de presentación internacional: 21.10.2003
Fecha de prioridad: 28.10.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Hebert, W.
Tel: + 49 89 2399-2152

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25033A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04619
Fecha de presentación internacional: 21.10.2003
Fecha de prioridad: 28.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: C07D473/30
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 5 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

__ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

I. X Base para el reporte

II. _ Prioridad

III. X Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

IV. _ Falta de unidad inventiva

V. X Declaración razonada según Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.

VI _ Ciertos documentos citados

VII _ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII _ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 24.11.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 03.02.2005

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Grassi, D.
Tel: + 49 89 2399-8499

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04619

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-163 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
X reivindicaciones Nos. 14

puesto que:

X dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. (con respecto a la aplicación industrial) se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

Ver hoja anexa

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-13, 15
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
– HOJA SEPARADA

Solicitud Internacional No. PCT/IB 03/04619

Re Sección III

La Reivindicación 14 se refiere a materia considerada por esta Autoridad que está cubierta por provisiones de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Sección V

1) Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-1054012
D2: PERTWEE G.R.: "Cannabinoid receptor ligands" EXP. OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 9, no. 7, 2000, páginas 1553 – 1571

2) La materia de las presentes reivindicaciones 1 – 15 es novedosa (Artículo 33(2) PCT).

2.1) El tema de la presente reivindicación 1 se solapa con la fórmula genérica (I) de D1(cf. reivindicación 1) cuando W es CH2CH2, y R2 es NR7R7 en donde R7 y R8 forman un anillo saturado (el grupo de compuestos excluidos por la limitación no se reivindica pero no obstante se revela).
En vista del hecho de que ninguno de los 237 ejemplos de D1 muestra por lo menos uno de los residuos mencionados anteriormente, el tema de la presente reivindicación 1 se considera como una selección novedosa a partir de D1.

2.2) Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 12 también representan una selección novedosa a partir de D1 debido a que ninguno de los ejemplos de D1 muestra un residuo hidroxilo (R2) o un residuo CH2CH2 (W).

2.3) La materia de la reivindicación 13 tampoco parece estar comprendida en el estado de la técnica.

2.4) El tema de las reivindicaciones 14 y 15 se refiere al uso de compuestos como antagonistas del receptor de canabinoide. El grupo de compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 14 y 15 está definido de manera más amplia que el grupo de compuestos de acuerdo a la reivindicación 1. El uso de las reivindicaciones 14 y 15 es novedoso sobre D1 debido a que los compuestos mencionados en este documento no se refieren a antagonistas del receptor de canabinoide (antagonistas del receptor A2 de Adenosina).

3) La materia de las reivindicaciones 1 a 15 involucran un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT).

El arte previo más cercano está representado por D2, en donde se ilustran los diferentes antagonistas conocidos del receptor de canabinoide.

El problema técnico reside en la provisión de antagonistas alternativos del receptor de canabinoide.
En vista de lo expuesto en la página 153 que todos los ejemplos exhibieron actividades de unión desde 0.17 nM a 1 microM, el problema parece estar resuelto.

Las reivindicaciones 12 y 13 se refieren a intermediarios de los compuestos inventivos y contienen los elementos estructurales relevantes del producto final. Por lo tanto, estas reivindicaciones también involucran actividad inventiva.

Notas adicionales

El término profármaco no satisface el requerimiento del Artículo 6 PCT.
El término se debe ver como una característica funcional. Las características funcionales son, sin embargo, permisibles solo si el resultado es uno, el cual puede ser determinado directa y positivamente por medio de ensayos o por medio de procedimientos que estén especificados adecuadamente en la descripción o conocidos por una persona versada en la técnica y el cual no requiere experimentación excesiva (cf. Guidelines, II, 5.35).

442

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
PCT FEB 10 2005
PFIZER INC - PATENT DEPT.
FOREIGN FILING - GROTON

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUMB, J. Trevor
PFIZER Inc
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
FEB 08 2005
MOPS IP GLBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

	Date of mailing *(day/month/year)* 03.02.2005
Applicant's or agent's file reference PC25033A	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 03/04619	21.10.2003	28.10.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Hebert, W Tel. +49 89 2399-2152

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC25033A	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 03/04619	International filing date *(day/month/year)* 21.10.2003	Priority date *(day/month/year)* 28.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D473/30		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

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

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
24.11.2003	03.02.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Grassl, D Telephone No. +49 89 2399-8499

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/IB 03/04619

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-163 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/IB 03/04619

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 14

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. (with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-13,15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item III

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1) Reference is made to the following documents:
   D1: EP-A-1054012
   D2: PERTWEE G. R.: "Cannabinoid receptor ligands" EXP. OPIN. INVEST. DRUGS, vol. 9, no. 7, 2000, pages 1553-1571

2) The subject-matter of present claims 1-15 is new (Article 33(2) PCT).

2.1) The subject of the present claim 1 overlaps with the generic formula (I) of D1 (cf. claim 1) when W is CH2CH2, and R2 is NR7R7 wherein R7 and R8 form a saturated ring (the group of compounds excluded by proviso is not claimed but nevertheless disclosed).
In view of the fact that none of the 237 examples of D1 shows at least one of the above mentioned residues, the subject of the present claim 1 is considered as novel selection from D1.

2.2) The compounds according to claim 12 also represent a novel selection from D1 because none of the examples of D1 shows a hydroxy residue (R2) or a residue CH2CH2 (W).

2.3) The subject-matter of claim 13 appears also not to be comprised in the state of the art.

2.4) The subject of claims 14 and 15 relates to the use of compounds as cannabinoid receptor antagonists. The group of compounds according to claims 14 and 15 is defined broader than the group of compounds according to claim 1. The use claims 14 and 15 are novel over D1 because the said document does not refer to cannabinoid receptor antagonists (adenosine A2 receptor antagonists).

3) The subject-matter of claims 1-15 involves an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D2 reviewing the different known cannabinoid receptor antagonists.

The technical problem resides in the provision of alternative cannabinoid receptor antagonists.
In view of the statement on page 153 that all examples exhibited binding activities from 0.17 nM to 1 microM, the problem appears to be solved.

The present class of purine derivatives (claims 1-11, 14 and 15) is not obvious with regard to the disclosure of D2. Consequently, inventive activity appears to be involved.

The claims 12 and 13 relate to intermediates of the inventive compounds and contain the relevant structural elements of the end product. These claims therefore also involve inventive activity.

Further remarks

The term prodrug does not satisfy the requirements of Article 6 PCT.
The term is to be seen as a functional feature. Functional features are, however, allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description or known to a person skilled in the art and which do not require undue experimentation (cf. Guidelines, II, 5.35).

IN THE INTERNATI NAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/IB03/04619

INTERNATIONAL FILING DATE: 21 October 2003 (21.10.2003)

PRIORITY DATE: 28 October 2002 (28.10.2002)

TITLE OF APPLICATION: Purine Compounds And Uses Thereof

APPLICANTS: PFIZER PRODUCTS INC. et al.

International Preliminary Examining Authority (IPEA)
European Patent Office
Headquarters
Erhardstr.27
D-80298 Munich 2
Federal Republic of Germany

ATTN: Herbert, W. - Formalities Officer
Tel (+49-89)2399 2152

RECORDABLE

FILE COPY

ARTICLE 34 RESPONSE

Sir:

This response is in reply to the written opinion mailed on the 28th of July, 2004.

Applicant would like to thank the Examiner for the favorable opinion. However, Applicant would like to point out to the Examiner the following language in the cited D1 reference that excludes compounds that the Examiner has identified as overlapping with the present invention.

"However, the case where (1) W is $-CH_2CH_2-$ and X is hydrogen atom and an alkyl group is excluded." page 4, line 31 or paragraph [0008]

".....the case where W is $-CH_2CH_2-$ and X is hydrogen atom and an alkyl group is excluded." Claim 1 on page 92, line 30.

Respectfully Submitted:

Date: August 30, 2004

Arlene K. Musser
Attorney for Applicants

Pfizer Inc.
Patent Department, Box 8260-1611
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340
(860) 715-0871

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC25033A	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB 03/04619	International filing date *(day/month/year)* 21/10/2003	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 28/10/2002
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1. **Basis of the report**

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

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

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

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

   PURINE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [ ] None of the figures.

450

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05040051 00000000
Fecha (AMD): 2005-04-27 16:44:18 Folios: 449
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✗	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que Incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: Claudia M Neiva

Fecha:

PE 451

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 451

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA:	Radicación No.	05 40051
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/004619
	Fecha límite inicio fase Nacional	28 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	519
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 28 JUL 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia