



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

06-88178

54 TÍTULO

DERIVADOS DE (INDOL-3IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTA
DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB1

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

AKZO NOBEL N V

DOMICILIO

VELPERWEG, BM ARNHEM, PAISES BAJOS

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Prd 06-088178- -00000-0000
E PR 2005-09-04 17 31.44 Dep 2020 NUECREACIONES
TRA 11 PATENTE/II
EN 379 FASENACIONALI
AN 11 REPRESENTACION FASE 12E

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 05/10/06

1 SOLICITUD DE																									
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo I ☒ Capítulo II																									
2 SOLICITANTE (71)	<table><tr><td>Nombre</td><td>AKZO NOBEL N V</td><td colspan="2">IDENTIFICACIÓN</td></tr><tr><td></td><td>sociedad construida y existente bajo las leyes de Holanda</td><td>CC</td><td>☐ NIT ☐</td></tr><tr><td>Dirección</td><td>Velperweg 76 Arnhem 6824 Holanda</td><td>CE</td><td>☐ Otro ☐</td></tr><tr><td>Domicilio</td><td>Velperweg Arnhem Holanda</td><td></td><td>Cual _____</td></tr><tr><td></td><td></td><td>Numero</td><td>_____</td></tr></table>	Nombre	AKZO NOBEL N V	IDENTIFICACIÓN			sociedad construida y existente bajo las leyes de Holanda	CC	☐ NIT ☐	Dirección	Velperweg 76 Arnhem 6824 Holanda	CE	☐ Otro ☐	Domicilio	Velperweg Arnhem Holanda		Cual _____			Numero	_____				
Nombre	AKZO NOBEL N V	IDENTIFICACIÓN																							
	sociedad construida y existente bajo las leyes de Holanda	CC	☐ NIT ☐																						
Dirección	Velperweg 76 Arnhem 6824 Holanda	CE	☐ Otro ☐																						
Domicilio	Velperweg Arnhem Holanda		Cual _____																						
		Numero	_____																						
3 REPRESENTANTE APODERADO	<table><tr><td>Nombre</td><td>EMILIO FERRERO</td><td colspan="2">IDENTIFICACIÓN</td></tr><tr><td>Dirección</td><td>Carrera 4ª No 72-35</td><td>CC</td><td>☒ NIT ☐</td></tr><tr><td>Teléfono</td><td>347 38 11</td><td>CE</td><td>☐ Otro ☐</td></tr><tr><td>Fax</td><td>211 86 50</td><td></td><td>Cual _____</td></tr><tr><td>E-mail</td><td>clientes@camyp.com</td><td>Numero</td><td>438 019 T P 31 929</td></tr><tr><td>Domicilio</td><td>Bogotá Colombia</td><td></td><td></td></tr></table>	Nombre	EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN		Dirección	Carrera 4ª No 72-35	CC	☒ NIT ☐	Teléfono	347 38 11	CE	☐ Otro ☐	Fax	211 86 50		Cual _____	E-mail	clientes@camyp.com	Numero	438 019 T P 31 929	Domicilio	Bogotá Colombia		
Nombre	EMILIO FERRERO	IDENTIFICACIÓN																							
Dirección	Carrera 4ª No 72-35	CC	☒ NIT ☐																						
Teléfono	347 38 11	CE	☐ Otro ☐																						
Fax	211 86 50		Cual _____																						
E-mail	clientes@camyp.com	Numero	438 019 T P 31 929																						
Domicilio	Bogotá Colombia																								
4 INVENTOR (ES) (72)	<table><tr><td>1</td><td>Julia ADAM WORRALL c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido</td><td>2</td><td>Angus John MORRISON c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido</td></tr><tr><td>3</td><td>Grant WISHART c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido</td><td>4.</td><td>Takao KIYOI c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido</td></tr><tr><td>5</td><td>Duncan Robert MCARTHUR c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido</td><td></td><td></td></tr></table>	1	Julia ADAM WORRALL c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	2	Angus John MORRISON c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	3	Grant WISHART c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	4.	Takao KIYOI c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	5	Duncan Robert MCARTHUR c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido														
1	Julia ADAM WORRALL c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	2	Angus John MORRISON c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido																						
3	Grant WISHART c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido	4.	Takao KIYOI c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido																						
5	Duncan Robert MCARTHUR c/o Organon Laboratornes Ltd New Edinburgh Road New House Lanarkshire ML1 5SH Reino Unido																								
5 PCT (86) Solicitud Internacional No PCT/EP2005/050833 Fecha 28 de febrero de 2005 Publicación Internacional No WO 2005/089754 A1 Fecha 29 de septiembre de 2005																									
6 Título (54) DERIVADOS DE (INDOL-3IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE C1																									
7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/4245																									

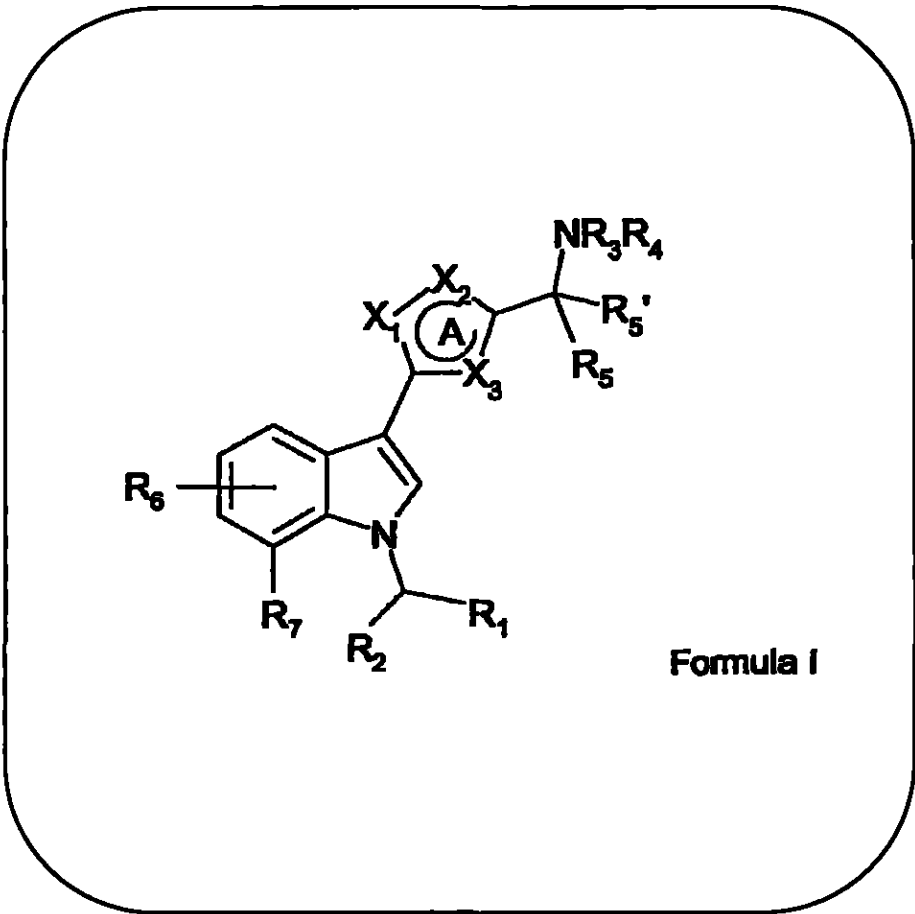
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Numero de Solicitud
		<u>US</u>	<u>5 de marzo de 2004</u>	<u>60/550.563</u>
		<u>EP</u>	<u>5 de marzo de 2004</u>	<u>04100902 8</u>
		<u>EP</u>	<u>12 de agosto 2004</u>	<u>04103901 7</u>

9	Comprobante de pago No <u>06-65,936</u>	Fecha <u>28 de agosto de 2006</u>
---	---	-----------------------------------

10	Anexos
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
☒	Poderes, si fuere el caso
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
☐	Declaraciones
☒	Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
☐	Traducción del examen preliminar 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 12x12
☐	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
☒	Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



Fomula I

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE EMILIO FERRERO

FIRMA *Emilio Ferrero*
C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/089754 A1
- 2 ☒ Forma PCT//SA/210 Informe de Búsqueda Internacional

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

0197301 CO

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

CAR
BUCO JA

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

1534
1538

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO tpa 31929, GONZALO PERDOMO, tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente en su caso o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primer o segundo suplentes, en su caso podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos, b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second in such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative or judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative or contentious-administrative actions and suits instituted against (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed (us), Date and Place: 6 AUG 1998

F. G. M. Hermans

E. H. Reerink

In/en Director Patents Pharma

Deputy Director

Legal Affairs

Signature

AKZO NOBEL N.V.

© CAVELIER ABOGADOS
WPPDERE-179 (MINUTA N° 12.1 12.5)

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MAC ELO
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 289 Min. Justicia

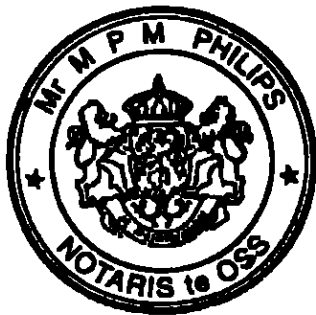
LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto las solicitudes que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3)

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a certificate on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Attorney, (2) that it is in accordance with the company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, one must show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3)

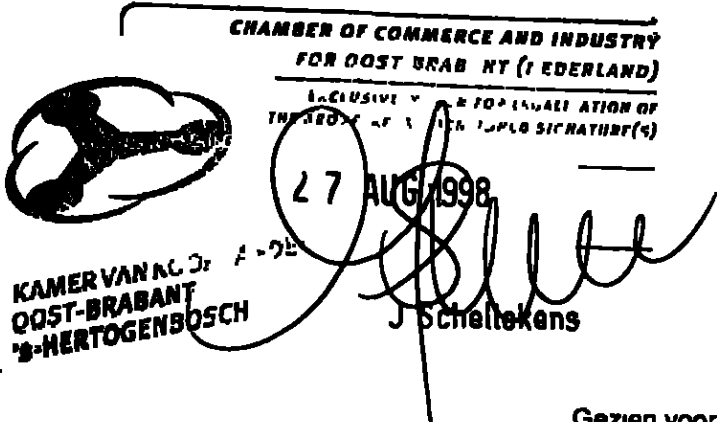
Seen for legalization of the signatures of Mr F G M Hermans and Mr E H Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998



[Handwritten signature]

TRADUCCION No 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELC
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min Justicia

15499



Gezien voor legalisatie van de handtekening van *[Signature]*

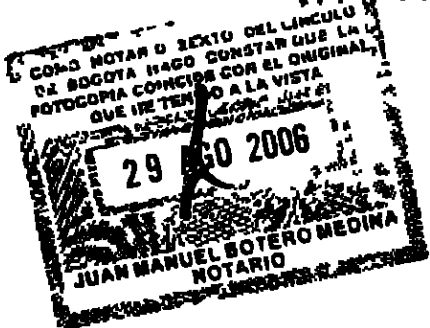
s G - anlage

9 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze

Leges f 20,- H H van POORTEN



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Según los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co , si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante



CONSULADO DE COLOMBIA

LA HAYA, 12 de Noviembre de 1998

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA

Que el Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, quien como Notario Publico de Oss , Países Bajos, autentico las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado

Que la Compañía AKZO NOBEL N V es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el numero 09007809,

Que los Señores Franciscus Guilielmus Maria HERMANS y Engbert Harmen REERINK signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa AKZO NOBEL N V , conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss , Señor Martinus Petrus Maria PHILIPS, son los representantes legales de la citada Empresa

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume
alguna por el contenido del documento

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06)
días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)

Impuesto de Timbre	US\$	6 00
Derechos Consulares	US\$	100 00
Costo Total Pagado	US\$	106 00

Certificación No 206

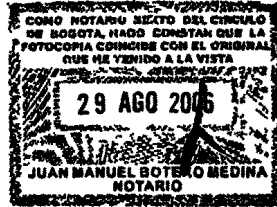
JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA

TRADUCCION No 181198
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Signature]
300803

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 19 / AM 11: 56
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

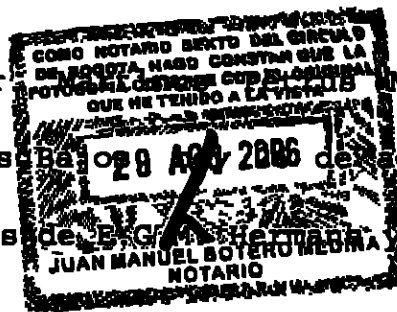


7

TRADUCCIÓN FICIAL No 18 11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER) Dado y firmado el 6 de agosto de 1998 (Firma ilegible) F G M Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas (Firma ilegible) E H Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N V

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos el 29 Agosto de 1998, para legalización de las firmas de F G M Hermans y E H Reerink (Firma ilegible)



(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOST-BRABANT (PAÍSES BAJOS) Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n) Agosto 27 de 1998 (Firma ilegible) J Schellenkens
(Sello en holandés)

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N V expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No

23

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO
DE BOGOTA HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
29 AGO 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

2

206 Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La
Haya Pagado impuesto de timbre

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No 300803 del 19 de
NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

COLO 11214-801-001-3

Id 6

Nov 20/98

Maria E Martelo
TRADUCCION No 1511/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL ARCHIVO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LOS ANTERIORES(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR *[Signature]*
[Signature]
[Signature]
TERMINO A LA ORIGINAL
CON C C No (s)
29 AGO 2006
ES(SON) AUTENTICA(S)
23 NOV 1998
SANTAFE DE BOGOTA
NOTARIO

[Circular Stamp: BOGOTA, COLOMBIA]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
198457
Maria Martelo
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

PCT

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

[GB/GB] c/o Organon Laboratories Ltd, New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5 SH (GB) KIYOI, Tokuo [JP/GB] c/o Organon Laboratories Ltd, New Edinburgh Road, Newhouse Lanarkshire ML1 5SH (GB) MCARTHUR, Duncan, Robert [GB/GB] c/o Organon Laboratories Ltd New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1 5SH (GB).

PC1/UP2005/050833

(74) Agent VAN WEZENBEEK, PM G F. PO Box 20
NL-5340 BH Oss (NL)

English

English

60550563	5 March 2004 (05.03 2004)	US
04100902.8	5 March 2004 (05.03 2004)	EP
04103901.7	12 August 2004 (12.08 2004)	EP

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

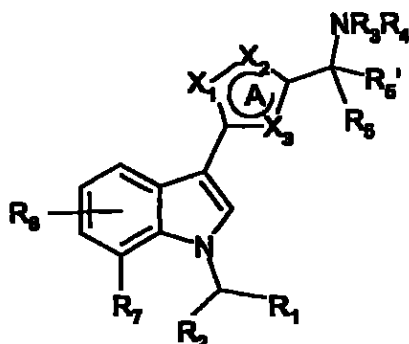
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available) ARIPO (BW GH GM KE, LS MW MZ, NA, SD SL, SZ, TZ, UG ZM ZW) Eurasian (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM), European (AT BE BG CZ CY CZ, DE, DK EE, ES FI, FR GB GR, HU IE, IS IT LT LU MC NL, PL PT RO

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

(73) **Inventors/Applicants (for US only)** ADAM WORK
RALL, Julia [GB/GB] c/o Organon Laboratories Ltd
New Edinburgh Road Newhouse Lanarkshire ML1
5SH (GB). MORRISON, Angus John [GB/GB] c/o
Organon Laboratories Ltd New Edinburgh Road, New
house Lanarkshire ML1 5SH (GB). WISHART, Grant

[Continued on next page]

(54) Title (INDOL-3 YL) HETEROCYCLE DERIVATIVES AS AGONISTS OF THE CANNABINOID CB1 RECEPTOR



(I)

(57) Abstract The invention relates to (indol-3-yl)-heterocycle derivatives having general Formula (I) wherein A represents a 5 membered aromatic heterocyclic ring, wherein X₁, X₂ and X₃ are independently selected from N, O, S and CR, R is H or (C₁₋₄)alkyl or R₁, when present in X₂ or X₃ may form together with R₃ a 5-8 membered ring, R₁ is a 5-8 membered saturated carbocyclic ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, R₂ is H, CH₃ or CH₂-CH₂, or R₂ is joined together with R₃ to form a 6 membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S and which heteroatom is bonded to the 7-position of the indole ring, R₃ and R₄ are independently H, (C₁₋₄)alkyl or (C₃₋₇)cycloalkyl, the alkyl groups being optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkylthio, (C₁₋₄)alkylsulfonyl, CN or halogen, or R₃ together with R₄ and the N to which they are bonded form a 4-8 membered ring optionally containing a further het

heteroatom selected from O and S and which is optionally substituted with OH (C₁₋₄)alkyl (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyl, or halogen or R₃ together with R₃ forms a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S and which is optionally substituted with OH (C₁₋₄)alkyl (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyl or halogen or R₃ together with R when present in X₂ or X₃, forms a 5-8 membered ring R₃ is H or (C₁₋₄)alkyl or R₃ together with R₃ forms a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S and which is optionally substituted with OH (C₁₋₄)alkyl (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyloxy (C₁₋₄)alkyl, or halogen R₃ is H or (C₁₋₄)alkyl R₄ represents 1-3 substituents independently selected from H (C₁₋₄)alkyl (C₁₋₄)alkyloxy, CN and halogen R₅ is H (C₁₋₄)alkyl (C₁₋₄)alkyloxy CN or halogen or R₇ is joined together with R₂ to form a 6-membered ring, optionally containing a further heteroatom selected from O and S and which heteroatom is bonded to the 7-position of the indole ring or a pharmaceutically acceptable salt thereof as agonists of the cannabinoid CB1 receptor which can be used in the treatment of pain such as for example post-operative pain chronic pain neuropathic pain cancer pain and pain and spasticity associated with multiple sclerosis.

WO 2005/089754 A1

13-57 1-2-6

WO 2005/089754 A1



SE, SI SK TR). OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN
GQ GW ML, MR NE SN TD TG).

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

Published

— *with international search report*

(INDOL-3-YL)-HETEROCYCLE DERIVATIVES AS AGONISTS OF THE CANNABINOID CB1 RECEPTOR

The present invention relates to (indol-3-yl)-heterocycle derivatives, to pharmaceutical compositions comprising the same and to the use of these (indol-3-yl)-
5 heterocycle derivatives in therapy, especially in the treatment of pain

Pain treatment is often limited by the side effects of currently available medication. For moderate to severe pain, opioids are widely used. These agents are cheap and effective but suffer from serious and potentially life-threatening side effects, most
10 notably respiratory depression and muscle rigidity. In addition, the doses of opioids which can be administered are limited by nausea, emesis, constipation, pruritus and urinary retention, often resulting in patients electing to receive sub-optimal pain control rather than suffer these distressing side effects. Furthermore, these side effects often result in patients requiring extended hospitalisation. Opioids are highly
15 addictive and are scheduled drugs in many territories. There is therefore a demand for new analgesics that have an improved side effect profile compared to currently used products, at equi-analgesic doses.

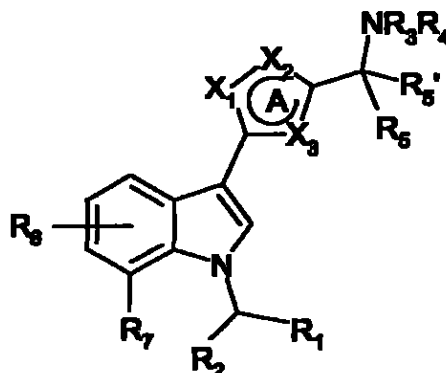
Evidence is accumulating that cannabinoid agonists have potential as analgesic and
20 anti-inflammatory agents. Two types of cannabinoid receptors are implicated, the cannabinoid CB1 receptor, which is located primarily in the central nervous system but which is also expressed by peripheral neurones and to a lower extent in other peripheral tissues, and the cannabinoid CB2 receptor, which is mostly located in immune cells (Howlett, A. C. et al. International Union of Pharmacology XXVII
25 Classification of Cannabinoid Receptors *Pharmacol Rev* 54, 161-202, 2002). While the CB2 receptor has been implicated in modulating the immune and anti-inflammatory response of cannabinoids, cannabinoid receptor agonists, especially those acting at the CB1 receptor have been suggested as useful in the treatment of pain (see Iversen, L. and Chapman, V. *Current Opinion in Pharmacology*, 2, 50-55, 2002
30 and references therein).

WIN 55,212-2, the mesylate salt of (R)-(+)-[2,3-dihydro-5-methyl-[(morpholinyl)methyl]pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazinyl]-(1-naphthalenyl)methanone was disclosed
In US Patent 4,939,138 (Sterling Drug Inc.) as an analgesic agent. The compound is the prototype of aminoalkylindoles (Essenstat, M.A. et al., *J Med Chem* 38, 3094-
35 3105, 1995), which are potent cannabinoid CB1 receptor agonists that can produce antinociception with equivalent efficacy to morphine in animal models of acute pain, persistent inflammatory pain and neuropathic pain.

Key structural features of aminoalkylindoles having cannabimimetic properties (Adam, J and Cowley, P *Expert Opin. Ther. Patents*, 12, 1475-1489, 2002) are an aminoalkyl substituent at the 1-position of the indole moiety, and a further bulky substituent in the 3-position of the indole ring, such as exemplified by an aryl group in the aminoalkylindoles disclosed in US Patent 4,839,138 (Sterling Drug Inc.) and in the more recent WO02060447 ((University of Connecticut), or by a substituted amido-group in the compounds disclosed in WO0158869 (Bristol-Myers Squibb). Recently, 1-(aminoalkyl)indole derivatives having a substituted oxadiazol-5-yl ring at the 3-position were disclosed in WO0236590 (Amrad Operations PTY Ltd) as cannabinoid receptor modulators and useful as analgesic agents.

There remains a need for cannabinoid agonists with improved properties, such as increased water solubility, for use as therapeutic agents.

To this end the present invention provides (indol-3-yl)-heterocycle derivatives having the general Formula I



Formula I

wherein

- A represents a 5-membered aromatic heterocyclic ring, wherein X₁, X₂ and X₃ are independently selected from N, O, S and CR, R is H or (C₁₋₄)alkyl, or R₁ when present in X₂ or X₃, may form together with R₃ a 5-8 membered ring, R₁ is a 5 to 8-membered saturated carbocyclic ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, R₂ is H, CH₃ or CH₂-CH₃, or R₂ is joined together with R₇ to form a 6-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, and which heteroatom is bonded to the 7-position of the indole ring,

11

- R₃ and R₄ are independently H, (C₁₋₆)alkyl or (C₃₋₇)cycloalkyl, the alkyl groups being optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkylthio, (C₁₋₄)alkylsulfonyl, CN or halogen, or**
- R₃ together with R₄ and the N to which they are bonded form a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen, or**
- R₃ together with R₅ forms a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen, or**
- R₃ together with R, when present in X₂ or X₃, forms a 5-8 membered ring, R₆ is H or (C₁₋₄)alkyl, or**
- R₆ together with R₃ forms a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen, R₆' is H or (C₁₋₄)alkyl,**
- R₆ represents 1-3 substituents independently selected from H, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, CN and halogen,**
- R₇ is H, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, CN or halogen, or**
- R₇ is joined together with R₂ to form a 6-membered ring, optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which heteroatom is bonded to the 7-position of the indole ring, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as agonists of the cannabinoid CB1 receptor, which can be used in the treatment of pain such as for example peri-operative pain, chronic pain, neuropathic pain, cancer pain and pain and spasticity associated with multiple sclerosis.**

The heterocycle A, as used in the definition of Formula I, represents a 5-membered aromatic heterocyclic ring, which contains 1-3 heteroatoms selected from N, O and S. This means that at least one of X₁, X₂ and X₃, used to define heterocycle A, cannot be CR. Representative heterocycles A are those derived from thiophene, furan, triazole, thiazole, thiadiazole, oxazole, oxadiazole and their isomers including isothiazole, isothiadiazole, isoxazole and isoxadiazole. Preferred heterocycles A are 1,2,4-oxadiazole (X₁ is N, X₂ is O, X₃ is N), 1,2,4-thiadiazole (X₁ is N, X₂ is S, X₃ is N) and thiazole (X₁ is S, X₂ is CR, X₃ is N)

In the definition of Formula I R, when present in X₂ or X₃, may form together with R₃ a 5-8 membered ring, so as to form together with ring A a bicyclic ring system

comprising a 5-8 membered N-containing ring which is fused to the 5-membered aromatic heterocyclic ring A. Examples of such fused ring systems are those derived from 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-d]isoxazole, 4,5,6,7-tetrahydro-oxazolo[5,4-c]pyridine, 4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-c]pyridine, 5,6,7,8-tetrahydro-4H-isoxazolo[5,4-c]azepine, 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-d]thiazole and 5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-d]isothiazole

The term (C₁₋₄)alkyl as used in the definition of Formula I means a branched or unbranched alkyl group having 1-4 carbon atoms, like butyl, isobutyl, tertiary butyl, propyl, isopropyl, ethyl and methyl

In the term (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyl has the meaning as defined above

The term halogen means F, Cl, Br or I

The term 5-8 membered saturated carbocyclic ring, as used in the definition of R₁ of Formula 1, represents a cyclopentyl, a cyclohexyl, a cycloheptyl or a cyclooctyl ring. Such rings may contain a heteroatom selected from O and S to form a saturated heterocyclic ring, such as tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiopyranyl or tetrahydrothienyl. Preferred carbocyclic rings are cyclohexyl and tetrahydropyranyl

In the definition of Formula I R₂ can be joined together with R₇ to form a 6-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, which atom is bonded to the 7-position of the indole ring. In these (indol-3-yl)-substituted 5-membered heterocycles of the invention the indol-3-yl group is part of a tricyclic fused ring system, i.e. a 2,3-dihydro-pyrrolo[3,2,1-f]quinoline system (R₇ and R₂ together represent -CH₂-CH₂-), a 2,3-dihydro-pyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine system (R₇ and R₂ together represent -O-CH₂-), or a 2,3-dihydro-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzothiazine system (R₇ and R₂ together represent -S-CH₂-).

In the definition of Formula I R₃ together with R₄ and the N to which they are bonded may form a 4-8 membered ring, optionally containing a further heteroatom selected from O and S. Examples of such ring are piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, azepin-1-yl, morpholin-4-yl and thiomorpholin-4-yl. Preferred are piperidin-1-yl, piperidin-1-yl and morpholin-4-yl

In the definition of Formula I R₃ together with R₅ may form a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S. It is understood that the N to which R₃ is bonded and the carbon atom to which R₅ is bonded are part

of the 4-8 membered ring. Examples of such rings are pyrrolidin-2-yl, piperidin-2-yl, azepin-2-yl, morpholin-3-yl and thiomorpholin-3-yl.

There is a preference for (indol-3-yl)-heterocycle derivatives according to Formula I, wherein R_2 is H or wherein R_2 is joined together with R_7 to form a 6-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, and which atom is bonded to the 7-position of the indole ring.

Further preferred are the (indol-3-yl)-heterocycle derivatives of the invention wherein R , R_5 , R_5' and R_6 are H.

Also preferred are (indol-3-yl)-heterocycle derivatives according to formula I wherein

10 R_1 is cyclohexyl or tetrahydropyranyl.

Especially preferred are the (indol-3-yl)-heterocycle derivatives according to Formula I where the heterocycle A is 1,2,4-oxadiazole (X_1 is N, X_2 is O, X_3 is N), 1,2,4-thiadiazole (X_1 is N, X_2 is S, X_3 is N) or thiazole (X_1 is S, X_2 is CR, X_3 is N).

15 Specifically preferred (indol-3-yl)-heterocycle derivatives of the invention are

- 7-Chloro-3-(5-[[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

- 7-Chloro-3-(5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole;

20 - 7-Chloro-3-(5-[[N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

- 7-Chloro-3-(4-[[N-(2-hydroxyethyl)-N-isopropylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

- 7-Chloro-3-(4-[[N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

25 - 7-Chloro-3-(4-[[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

- 7-Chloro-3-(5-[(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The (indol-3-yl)-heterocycle derivatives of the invention may be prepared by methods known in the art of organic chemistry in general.

(Indol-3-yl) heterocycle derivatives of Formula I can for instance be prepared from

35 compounds of Formula II where Y is a leaving group, such as a halogen or alkylsulfonate group, by nucleophilic displacement of the leaving group with an amine of formula NHR_3R_4 . Compounds of Formula II where Y is an alkylsulfonate group can

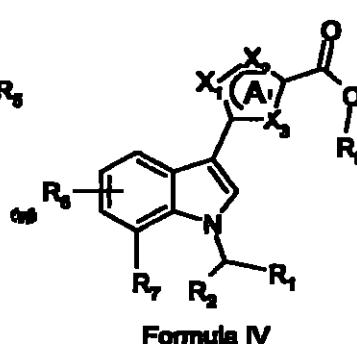
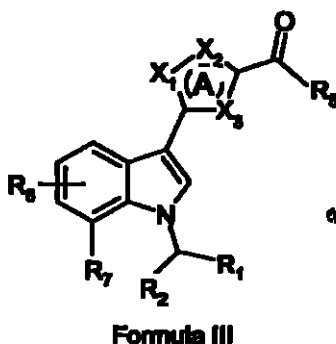
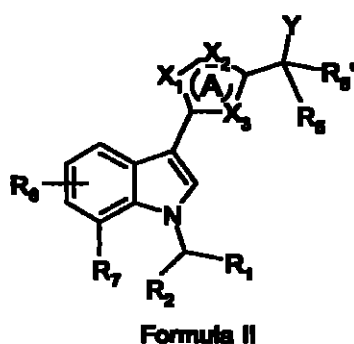
be prepared from compounds of Formula II where Y is hydroxy, by reaction with an alkylsulfonyl halide in the presence of a base such as triethylamine.

(Indol-3-yl) heterocycles of Formula I where R_6' is hydrogen can be prepared from compounds of Formula III by reductive amination, using an amine of formula NHR_3R_4

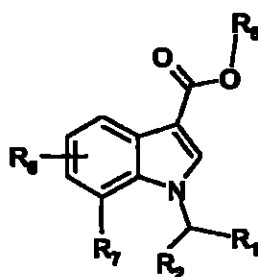
5 in the presence of a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride

It is well known in the art that compounds of Formula II where Y is hydroxy and R_6' is hydrogen can be inter-converted with compounds of Formula III, by oxidation and reduction using suitable oxidising and reducing agents, as described in Burke D S., Danheiser, R.L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Oxidising and*

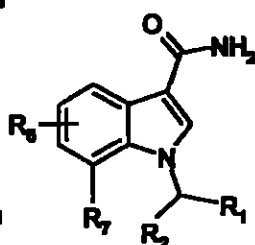
10 *Reducing agents* (Wiley New York, 1999) Likewise, compounds of Formula II where Y is hydroxy and R_6 and R_6' are both hydrogen, and compounds of Formula III where R_6 is hydrogen, can be prepared from compounds of Formula IV where R_6 is hydrogen or (C_{1-4}) alkyl, by reduction using suitable reducing agents. Compounds of Formula II where Y is hydroxy and R_6' is (C_{1-4}) alkyl can be prepared from compounds of Formula III by nucleophilic addition, using a (C_{1-4}) alkyl metal reagent such as an alkyl Grignard reagent or alkyllithium



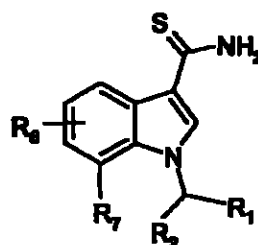
20 Compounds of Formula I, Formula II, Formula III or Formula IV can be prepared from compounds of Formula V to Formula XII inclusive, using methods well known in the art for constructing heterocyclic rings. Such methods are described in the general reference Katritzky, A. R. *Comprehensive heterocyclic chemistry* (First Edition, Pergamon Press, 1984, see especially Volume 4, Part 3, *Five-membered rings with one oxygen, sulfur or nitrogen atom* and Volume 6, Part 4B, *Five-membered rings with two or more oxygen, sulfur or nitrogen atoms*).



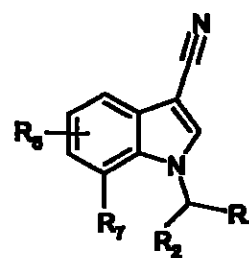
Formula V



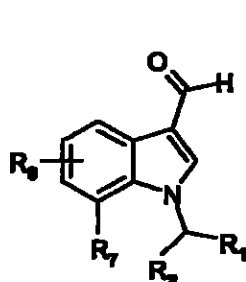
Formula VI



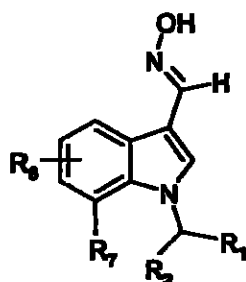
Formula VII



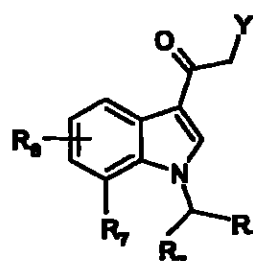
Formula VIII



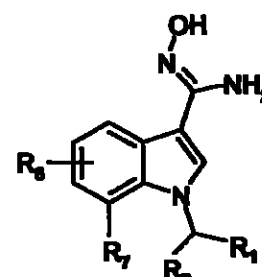
Formula IX



Formula X



Formula XI



Formula XII

Compounds of Formula V to Formula XII inclusive, wherein R_1 , R_2 , R_6 and R_7 have the meanings as previously defined and R_8 is H or (C_{1-4}) alkyl, can be prepared by literature procedures or modifications of literature procedures known to those persons skilled in the art.

For example, compounds of Formula VI can be prepared from compounds of Formula V, or activated derivatives thereof, by reaction with ammonia in a suitable solvent.

- 10 Compounds of Formula VII can be prepared from compounds of Formula VI using thionation reagents, such as phosphorus pentasulfide or Lawesson's reagent. Alternatively, compounds of Formula VII can be prepared from compounds of Formula VIII by reaction with thioacetamide in a solvent such as dimethylformamide.
- 15 Compounds of Formula VIII can be prepared from compounds of Formula VI by dehydration, for example using trifluoroacetic anhydride in the presence of a base such as triethylamine.

Compounds of Formula X can be prepared from compounds of Formula IX by reaction with hydroxylamine in a suitable solvent.

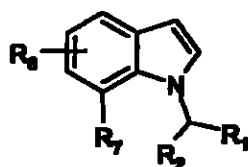
- 20 Compounds of Formula XI where Y is NH_2 can be prepared from compounds of Formula V, or activated derivatives thereof, by reaction with cyanide anion to form an α -acetonitrile, followed by reduction of the nitrile to a primary amine using a reducing agent, such as hydrogen gas in the presence of a catalyst such as palladium on charcoal.

Compounds of formula XI can be prepared from compounds of formula VIII by reaction with hydroxylamine in a suitable solvent.

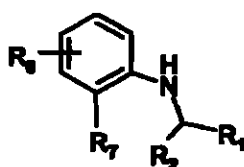
Compounds of Formula V and compounds of Formula XI can be prepared by acylation of compounds of Formula XIII. For example, compounds of Formula V where R_6 is hydrogen can be prepared by acylation of compounds of Formula XIII using trifluoroacetic anhydride in a solvent such as dimethylformamide, followed by hydrolysis using aqueous sodium hydroxide at an elevated temperature. Compounds of Formula XI where Y is chlorine can be prepared by acylation of compounds of Formula XIII using chloroacetyl chloride, in the presence of a base such as pyridine.

Compounds of formula IX can be prepared from compounds of Formula XIII by formylation, for example using the Vilsmeier reaction (for a review see Jutz, *Adv Org. Chem* **9**, pt. 1, 225-342, 1976).

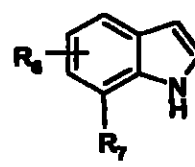
Alternatively, compounds of Formula V can be prepared from compounds of Formula XIV using procedures described by Wijngaarden et al (*J Med Chem* **36**, 3693-3699, 1993) or Hwu et al (*J Org. Chem* **59**, 1577-1582, 1994) or modifications of these procedures.



Formula XIII



Formula XIV



Formula XV

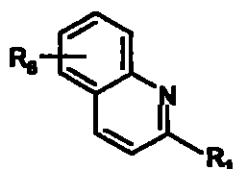
Compounds of Formula XIII can be prepared by literature procedures or modifications of literature procedures known to those persons skilled in the art. For example, compounds of Formula XIII can be prepared by alkylation of compounds of formula XV, by treatment with a base such as sodium hydride, followed by reaction with an alkylating agent R_1R_2CHY , where Y is a leaving group, such as a halogen or alkylsulfonate group. Compounds of Formula XV can be obtained from commercial sources, prepared by literature procedures or modifications of literature procedures known to those persons skilled in the art.

Alternatively, compounds of Formula XIII can be prepared from compounds of Formula XIV using the Fischer indole synthesis or modifications thereof (*Chem. Rev* **69**, 227-250, 1969).

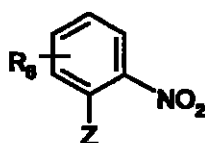
Compounds of Formula XIV can be prepared by literature procedures or modifications of literature procedures known to those persons skilled in the art. For example compounds of Formula XIV where R_2 is joined together with R_7 to form a 6-membered carbocyclic ring can be prepared from compounds of Formula XVI by reduction, using a reducing agent such as sodium borohydride in the presence of a

catalyst such as nickel (II) chloride. Compounds of Formula XVI can for example be prepared by a coupling reaction, such as reaction of a 2-chloroquinoline with a Grignard reagent, in the presence of a nickel (II) catalyst.

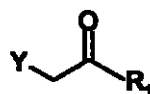
- Compounds of Formula XIV where R_2 is joined together with R_7 to form a 6-membered ring containing oxygen or sulfur can be prepared by reaction of a compound of Formula XVII where Z is OH or SH, with a compound of Formula XVIII, where Y is a leaving group, to form an ether or thioether, followed by reduction of the nitro group to an amine and reductive cyclisation. The reduction and cyclisation can for example be carried out using hydrogen gas in the presence of a catalyst such as palladium on charcoal



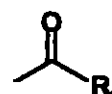
Formula XVI



Formula XVII



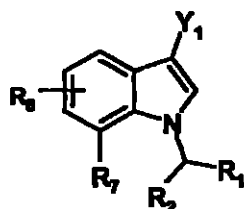
Formula XVIII



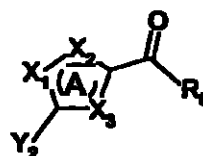
Formula XIX

- Compounds of Formula XVII and compounds of Formula XVIII can be obtained from commercial sources, prepared by literature procedures or modifications of literature procedures known to those persons skilled in the art. For example, compounds of Formula XVIII where Y is bromine can be prepared from compounds of Formula XIX using a brominating agent such as bromine in a solvent such as methanol. Compounds of Formula I, Formula II, Formula III or Formula IV may alternatively be prepared from compounds of Formula XX using transition metal catalysed coupling reactions, as described in the general reference Hegedus, L.S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules* (Second Edition, University Science Sausalito 1999).

- For example, compounds of Formula III may be prepared by the reaction of compounds of Formula XX, where Y_1 is halogen, with compounds of Formula XXI, where Y_2 is a boronic acid or a boronic acid ester, using a Suzuki reaction (*Chem. Rev.* 95, 2457-2483, 1995) or a modification thereof



Formula XX



Formula XXI

Compounds of Formula XX and compounds of Formula XXI can be obtained from commercial sources, prepared by literature procedures or modifications of literature

procedures known to those persons skilled in the art. For example, compounds of Formula XX where Y₁ is bromine may be prepared by bromination of a compound of Formula XIII using bromine in a solvent such as dimethylformamide

It will be appreciated by those persons skilled in the art that the indole nitrogen may be temporarily protected during the transformations described above using a protecting group, such as an arylsulfonyl group, to be deprotected and alkylated at a later stage in the synthesis. It will further be appreciated that such protecting groups may be used to modify the stability of intermediates and the reactivity of the indole ring towards electrophiles. Suitable protecting groups are described in Kocienski, P.J. *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart; New York, 1994

The skilled person will likewise appreciate that various (indol-3-yl) heterocycle derivatives of Formula I can be obtained by appropriate conversion reactions of functional groups corresponding to certain of the substituents R₃-R₇. For example, compounds of Formula I wherein R₃ or R₄ is a C1 to C6 linear, branched or cyclic alkyl group optionally substituted with hydroxyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkylthio, (C₁₋₄)-alkylsulfonyl or cyano, can be prepared by the reaction of a compound of Formula I wherein R₃ or R₄ is hydrogen with a C1 to C6 alkyl halide or a functionalised C1 to C6 alkyl halide, in the presence of a base such as potassium carbonate

The (indol-3-yl)-heterocycle derivatives of Formula I and their salts may contain at least one centre of chirality, and exist therefore as stereoisomers, including enantiomers and diastereomers. The present invention includes the aforementioned stereoisomers within its scope and each of the individual R and S enantiomers of the compounds of Formula I and their salts, substantially free, i.e. associated with less than 5%, preferably less than 2%, in particular less than 1% of the other enantiomer, and mixtures of such enantiomers in any proportions including the racemic mixtures containing substantially equal amounts of the two enantiomers.

Methods for asymmetric synthesis or chiral separation whereby the pure stereoisomers are obtained are well known in the art, e.g. synthesis with chiral induction or starting from commercially available chiral substrates, or separation of stereoisomers, for example using chromatography on chiral media or by crystallisation with a chiral counter-ion

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained by treating a free base of a compound of Formula I with a mineral acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid and sulfuric acid, or an organic acid such as for example ascorbic

acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, maleic acid, malonic acid, fumaric acid, glycolic acid, succinic acid, propionic acid, acetic acid and methane sulfonic acid

5 The compounds of the invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purpose of the invention.

10 The present invention further provides pharmaceutical compositions comprising a (Indol-3-yl)-heterocycle derivative according to general Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries, and optionally other therapeutic agents. The term "acceptable" means being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof. Compositions include e.g. those suitable for oral, sublingual, 15 subcutaneous, intravenous, epidural, intrathecal, intramuscular, transdermal, pulmonary, local, or rectal administration, and the like, all in unit dosage forms for administration. A preferred route of administration is the intravenous route.

20 For oral administration, the active ingredient may be presented as discrete units, such as tablets, capsules, powders, granulates, solutions, suspensions, and the like. For parenteral administration, the pharmaceutical composition of the invention may be presented in unit-dose or multi-dose containers, e.g. injection liquids, predetermined amounts, for example in sealed vials and ampoules, and may also be stored in a freeze dried (lyophilized) condition requiring only the addition of sterile 25 liquid carrier, e.g. water, prior to use.

Mixed with such pharmaceutically acceptable auxiliaries, e.g. as described in the standard reference, Gennaro, A.R. et al., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, see especially Part 5: Pharmaceutical Manufacturing), the active agent may be compressed into solid 30 dosage units, such as pills, tablets, or be processed into capsules, suppositories or patches. By means of pharmaceutically acceptable liquids the active agent can be applied as a fluid composition, e.g. as an injection preparation, in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. a nasal spray.

35 For making solid dosage units, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. Suitable carriers with which the active agent of the

invention can be administered as solid compositions include lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof, used in suitable amounts. For parenteral administration, aqueous suspensions, isotonic saline solutions and sterile injectable solutions may be used, containing pharmaceutically acceptable dispersing agents and/or wetting agents, such as propylene glycol or butylene glycol.

The invention further includes a pharmaceutical composition, as hereinbefore described, in combination with packaging material suitable for said composition, said packaging material including instructions for the use of the composition for the use as hereinbefore described.

The (indol-3-yl)-heterocycle derivatives of the invention were found to be agonists of the CB1 receptor, as determined in a human CB1 reporter assay using CHO cells. Methods to determine receptor binding as well as *in vitro* biological activity of cannabinoid receptor modulators are well known in the art. In general, expressed receptor is contacted with the compound to be tested and binding or stimulation or inhibition of a functional response is measured.

To measure a functional response isolated DNA encoding the CB1 receptor gene, preferably the human receptor, is expressed in suitable host cells. Such a cell might be the Chinese Hamster Ovary cell, but other cells are also suitable. Preferably the cells are of mammalian origin.

Methods to construct recombinant CB1 expressing cell lines are well known in the art (Sambrook et al., *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition). Expression of the receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein. Techniques for ligation of additional sequences and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions or all of the DNA encoding the desired protein can be constructed synthetically using standard solid phase techniques, preferably to include restriction sites for ease of ligation. Suitable control elements for transcription and translation of the included coding sequence can be provided to the DNA coding sequences. As is well known, expression systems are now available which are compatible with a wide variety of hosts, including prokaryotic hosts such as bacteria and eukaryotic hosts such as yeast, plant cells, insect cells, mammalian cells, avian cells and the like.

Cells expressing the receptor are then contacted with the test compound to observe binding, or stimulation or inhibition of a functional response.

Alternatively isolated cell membranes containing the expressed CB1 (or CB2) receptor may be used to measure binding of compound.

For measurement of binding radioactively or fluorescently labelled compounds may be used. The most widely used radiolabelled cannabinoid probe is [³H]CP55940, which has approximately equal affinity for CB1 and CB2 binding sites.

Another assay involves screening for cannabinoid CB1 agonist compounds by

- 5 determining the second messenger response, such as for example measurement of receptor mediated changes in cAMP or MAPkinase pathways. Thus, such a method involves expression of the CB1 receptor on the cell surface of a host cell and exposing the cell to the test compound. The second messenger response is then measured. The level of second messenger will be reduced or increased, depending
- 10 on the effect of the test compound upon binding to the receptor.

In addition to direct measurement of e.g. cAMP levels in the exposed cell, cells can be used which in addition to transfection with receptor encoding DNA are also

transfected with a second DNA encoding a reporter gene, the expression of which correlates with receptor activation. In general, reporter gene expression might be

- 15 controlled by any response element reacting to changing levels of second messenger. Suitable reporter genes are e.g. LacZ, alkaline phosphatase, firefly luciferase and green fluorescence protein. The principles of such transactivation assays are well known in the art and are described e.g. in Stratowa, Ch, Himmler, A. and Czernilofsky, A. P., *Curr. Opin. Biotechnol.* **6**, 574 (1995). For selecting active agonist compounds on the CB1 receptor the EC₅₀ value must be < 10⁻⁶ M, preferably < 10⁻⁷ M.
- 20

The compounds may be used as analgesic agents in the treatment of pain such as for example peri-operative pain, chronic pain, neuropathic pain, cancer pain and pain and spasticity associated with multiple sclerosis.

- 25 Cannabinoid agonists of the invention would also potentially be useful in the treatment of other disorders including multiple sclerosis, spasticity, inflammation, glaucoma, nausea and emesis, loss of appetite, sleep disturbances, respiratory disorders, allergies, epilepsy, migraine, cardiovascular disorders, neurodegenerative disorders, anxiety, traumatic brain injury and stroke.
- 30 The compounds could also be used in conjunction with other drugs, for example analgesic drugs such as opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including COX-2 selective inhibitors.

The compounds of the invention may be administered to humans in a sufficient

35 amount and for a sufficient amount of time to alleviate the symptoms. Illustratively, dosage levels for humans can be in the range of 0.001-50 mg per kg body weight, preferably in a dosage of 0.01-20 mg per kg body weight.

The invention is illustrated by the following Examples.

General Methods

Microwave reactions were performed using an Emrys Optimizer™ (Personal Chemistry) unless otherwise stated. Flash column chromatography was performed on silica gel. Semi-preparative high pressure liquid chromatography (semi-prep HPLC) was performed using the methods outlined below.

Method (I) Agilent CombiHT (SB-C18, 5 µm) 12 mm ID x 100 mm; 5-95% acetonitrile-water over a 9 minute gradient; 25 ml/min, 0.1% trifluoroacetic acid buffer; detection by UV at 254 nm.

Method (II) Waters Xterra (RP18, 5 µm) 30 mm x 100 mm, 10-100% acetonitrile-water over a 25 minute gradient; 30 ml/min, 0.1% trifluoroacetic acid buffer; detection by UV at 254 nm.

¹H NMR coupling constants are given in Hz.

Example 1

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(dimethylamino)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

A solution of 7-methoxyindole (45.0 g, 306 mmol) in dimethylformamide (360 ml) was cooled to 5°C under nitrogen and trifluoroacetic anhydride (80.5 ml, 433 mmol) was added over 20 minutes, maintaining the temperature below 10°C. The mixture was stirred at 5-10°C for 2 h, then poured into water (1600 ml). The resulting suspension was stirred for 15 minutes and the 7-methoxy-3-[(trifluoromethyl)carbonyl]-1H-indole precipitate was filtered off, washing with water to neutrality.

The damp solid was suspended in 4 M aqueous sodium hydroxide (1700 ml) and heated to reflux with stirring for 2 h. The mixture was cooled and washed with diethyl ether (2 x 400 ml). The aqueous phase was then acidified to pH 1 using 5 M hydrochloric acid and the resulting fine precipitate filtered off, washed with water to neutrality and dried to afford 7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid as a pink solid (42.7 g).

To a solution of 7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid (42.7 g, 224 mmol) in dimethylformamide (1250 ml) at 10°C under nitrogen was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 23.0 g, 575 mmol) portionwise over 20 minutes, maintaining the temperature below 15°C. The cooling bath was removed and the suspension stirred for 90 minutes. Cyclohexylmethyl bromide (64.7 ml, 484 mmol) was added.

The mixture was heated at 60°C with stirring for 3 h. The mixture was cooled to 10°C and poured into water (3600 ml). The emulsion was washed with diethyl ether (3 x 500 ml). The aqueous phase was acidified to pH 1 using 5 M hydrochloric acid and

- the precipitate filtered off, washed with water to neutrality and dried to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid (55 g) as a white solid
- Oxalyl chloride (12.4 g, 97.4 mmol) was added dropwise to a mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid (70 g, 24.4 mmol) and dichloromethane (150 ml) under ice-water cooling and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. Dichloromethane and excess oxalyl chloride were removed by evaporation and the obtained residue was mixed with dichloromethane (150 ml). Ammonia gas was bubbled into the resulting mixture for 30 min under ice-water bath cooling. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, then the obtained solid was
- 10 triturated sequentially with 0.5 M hydrochloric acid, 5% aqueous sodium carbonate, and water, and dried under reduced pressure to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (5.1 g) as a brown solid.
- Trifluoroacetic anhydride (12.0 g, 57.1 mmol) was added dropwise to a mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (4.1 g, 14.3 mmol), triethylamine (11.6 g, 115 mmol), and 1,4-dioxane (250 ml) under ice-water cooling.
- 15 The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 h. Water (30 ml) was added and the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. Water (300 ml) was added to the obtained residue, and the mixture was extracted with dichloromethane (4 x 300 ml). The organic layers were combined, washed with 5% aqueous sodium hydrogen carbonate and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with 10% (v/v) ethyl acetate in *n*-heptane to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbonitrile as a crystalline solid (2.48 g).
- Hydroxylamine hydrochloride (966 mg, 13.9 mmol) was added to a mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbonitrile (2.48 g, 9.24 mmol), triethylamine (1.41 g, 13.9 mmol), and ethanol (50 ml), then the resulting mixture was stirred at reflux for 20 h. After being cooled to room temperature, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The obtained residue was mixed with water (150 ml), adjusted to pH 10 by the addition of aqueous sodium hydroxide and extracted with di-
- 30 chloromethane (4 x 100 ml). The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with 10% (v/v) acetone in dichloromethane to give 1-(cyclohexyl)methyl-*N*-hydroxy-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxamidine (940 mg).
- 35 Molecular sieves (4Å, powdered, 200 mg) were added to a suspension of 1-(cyclohexyl)methyl-*N*-hydroxy-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxamidine (250 mg, 0.829 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) under nitrogen, and the mixture was stirred at room

temperature for 30 min. Sodium hydride (60% suspension in oil, 36 mg, 0.900 mmol) was added, then the resulting mixture was stirred at 80 °C for 20 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and *N,N*-dimethylglycine methyl ester (194 mg, 1.66 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was stirred at reflux temperature for 2 h and then concentrated *in vacuo*. The obtained residue was mixed with dichloromethane (200 ml), washed with 5% aqueous sodium carbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The obtained oil was purified by flash column chromatography eluting with 0.6% (v/v) methanol in dichloromethane to afford an oil. This oil was dissolved in isopropanol (3 ml), then hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 3 ml) was added to the solution. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound (1:1 hydrochloride salt) (66 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.96-1.30 (5H, m), 1.52-1.94 (6H, m), 3.13 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, d, *J* 6.8), 4.83 (2H, s), 6.81 (1H, d, *J* 8.0), 7.13 (1H, dd, *J* 8.0, 8.0), 7.71 (1H, d, *J* 8.0), 7.85 (1H, s). ESI/MS. *m/z* 369.2 [M+H]⁺

Example 2

The method of Example 1 was further used to prepare the following compounds, using alternative synthetic or commercially available amino acid esters instead of *N,N*-dimethylglycine methyl ester

Methods for the synthesis of amino acid ester intermediates

Method A

Benzyl bromoacetate (500 mg, 2.18 mmol) was added to a mixture of pyrrolidine (171 mg, 2.40 mmol) and sodium carbonate (254 mg, 2.40 mmol) in tetrahydrofuran (7 ml). The mixture was stirred at room temperature for 18 h, then concentrated *in vacuo*. The residue was mixed with water (200 ml) and extracted with dichloromethane (3x100 ml). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) methanol in dichloromethane afforded pyrrolidin-1-yl acetic acid benzyl ester (230 mg, 1.05 mmol).

Method B

Methyl bromoacetate (199 µl, 2.10 mmol) was added to a mixture of (*S*)-2-methoxymethyl pyrrolidine (268 µl, 2.17 mmol), potassium carbonate (319 mg, 2.31 mmol) and sodium iodide (315 mg, 2.10 mmol) in acetonitrile (3 ml). The mixture was subjected to microwave irradiation for 5 min at 160°C, then partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate

and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) methanol in dichloromethane afforded (S)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl) acetic acid methyl ester (133 mg, 0.71 mmol)

Method C

- 5 To a solution of sulfuric acid (3.5 ml, 65.3 mmol) in methanol (45 ml) was added D-proline (10.0 g, 86.9 mmol). The mixture was refluxed with stirring for 18 h. The solution was then cooled to 0°C and neutralised by addition of aqueous potassium carbonate (2.5 M, 10 ml). Formaldehyde (37% solution in water, 11 ml, 136 mmol) was added and the mixture stirred at 0°C for 15 minutes. Sodium borohydride (1.6 g, 42.3 mmol) was added at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The precipitate was filtered off and the filtrate was partitioned between dichloromethane and water. The isolated aqueous layer was adjusted to pH 10 using solid sodium carbonate and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford crude (R)-1-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (13.13 g).
- 10 A portion of this crude product (5.0 g) was purified by flash column chromatography eluting with 0-2% (v/v) methanol in dichloromethane to afford (R)-1-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester (1.30 g).

20 2A: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-(5-((pyrrolidin-1-yl)methyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared following the method of Example 1, using pyrrolidin-1-yl acetic acid benzyl ester, prepared according to Method A. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.31 (5H, m), 1.54-1.94 (6H, m), 2.10-2.24 (4H, m), 3.46-3.74 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, d, J 7.2), 4.86 (2H, s), 6.81 (1H, d, J 8.0), 7.14 (1H, dd, J 8.0, 8.0), 7.70 (1H, d, J 8.0), 7.84 (1H, s). ESI/MS m/z 395.2 [M+H]⁺

25 2B: 1-(Cyclohexyl)methyl-3-(5-((N-ethyl-N-isopropylamino)methyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (N-ethyl-N-isopropylamino)acetic acid methyl ester, which was prepared according to Method A, using methyl bromoacetate and N-ethyl isopropylamine. ESI/MS m/z 411.1 [M+H]⁺

30 2C: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-(5-((bis-(2-methoxyethyl)amino)methyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using bis-(2-methoxyethyl)aminoacetic acid methyl ester, which was prepared according to Method A, using methyl bromoacetate and bis-(2-methoxyethyl)amine. ESI/MS m/z 457.5 [M+H]⁺

2D: 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[1-(dimethylamino)ethyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using 2-dimethylamino propionic acid methyl ester, which was prepared according to Method A, using methyl-2-bromopropionate and dimethylamine. ESI/MS m/z 383.0 $[M+H]^+$

2E: (S)-1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (S)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl) acetic acid methyl ester, which was prepared according to Method B

ESI/MS m/z 439.3 $[M+H]^+$

2F: (R)-1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (R)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl) acetic acid methyl ester, which was prepared according to Method B, using (R)-2-methoxymethyl pyrrolidine

ESI/MS m/z 439.1 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{22} +21.6^\circ$ ($c=0.8$ mg/ml in chloroform).

2G: (R)-1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (R)-1-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester, which was prepared according to Method C

ESI/MS m/z 395.0 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{22} +50.1^\circ$ ($c=1.70$ mg/ml in chloroform)

2H: (S)-1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-(1-methylpyrrolidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (S)-1-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester, which was prepared according to Method C, using L-proline instead of D-proline. ESI/MS. m/z 395.0 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{22} -51.7^\circ$ ($c=1.35$ mg/ml in chloroform)

2I: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-(1-methylpiperidin-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared following the method of Example 1, using ethyl 1-methyl pipercolinate instead of N,N-dimethylglycine methyl ester

ESI/MS m/z 409.3 $[M+H]^+$

Example 3

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-aminomethyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

Molecular sieves (4Å, powdered, 300 mg) were added to a suspension of 1-(cyclohexyl)methyl-N-hydroxy-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxamide (500 mg, 1.66 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. Sodium hydride (60% suspension in oil, 100 mg, 2.55 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 65°C for 20 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and *N*-Boc-glycine *N*-hydroxysuccinimide ester (871 mg, 3.32 mmol) was added to the mixture. The resulting mixture was heated to reflux with stirring for 2 h, then cooled to room temperature. Aqueous sodium hydroxide (4M, 5 ml) was added and the resulting mixture was stirred for 14 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, then the obtained residue was mixed with water (200 ml). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (4 x 200 ml). The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The obtained oil was purified by column chromatography eluting with 0.4% (v/v) methanol in dichloromethane to afford ((3-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (125 mg).

A mixture of ((3-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl][1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl)carbamic acid *tert*-butyl ester (110 mg, 0.25 mmol) and trifluoroacetic acid (4 ml) was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction mixture was carefully poured into 5% aqueous sodium carbonate (200 ml) and the resulting mixture was extracted with dichloromethane (4 x 200 ml). The organic layers were combined, then washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The obtained oil was purified by column chromatography eluting with 1-5% (v/v) methanol in dichloromethane to afford the free base of the title compound as a yellow oil. This oil was dissolved in diethyl ether, and then hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 3 ml) was added to the solution. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (71 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.29 (5H, m), 1.52-1.78 (5H, m), 1.79-1.94 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.31 (2H, d, *J* 7.2), 4.55 (2H, s), 6.81 (1H, d, *J* 7.6), 7.14 (1H, dd, *J* 7.6, 8.0), 7.72 (1H, d, *J* 8.0), 7.83 (1H, s). ESI/MS *m/z* 341.1 [M+H]⁺.

Example 4

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(dimethylamino)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-7-fluoro-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared following the method of Example 1, using 7-fluoroindole instead of 7-methoxyindole. ESI/MS *m/z* 357.3 [M+H]⁺, 247.4

Example 5**7-Chloro-1-(cyclohexyl)methyl-3-[5-[(dimethylamino)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt**

The title compound was prepared following the method of Example 1, using

5 7-chloroindole instead of 7-methoxyindole. ESI/MS m/z 375.1, 373.1 $[M+H]^+$

Example 6**1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(N-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,2,4]-triazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt**

10 Hydrochloride gas was bubbled, for 30 mins, through a cooled (0°C) solution of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carbonitrile (prepared as described in Example 1, 3.15 g, 11.0 mmol) in methanol (200 ml). The resulting mixture was left to stand for 72 h before being concentrated, by two thirds, *in vacuo*. Crystallisation of the product was achieved on addition of diethyl ether, and the resultant solid was

15 collected via filtration to give 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboximidic acid methyl ester as the hydrochloride salt (3.82 g).

1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboximidic acid methyl ester hydrochloride salt (0.10 g, 0.297 mmol), hydrazine hydrate (0.289 ml, 5.94 mmol), aluminium chloride (39.6 mg, 0.297 mmol) and toluene (18 ml) were combined and

20 the mixture was subjected to microwave irradiation for 60 min at 120°C. The resultant mixture was concentrated *in vacuo*, re-dissolved in toluene and concentrated *in vacuo* twice more. The obtained residue was suspended in a toluene/acetonitrile mixture (12/1) (19.5 ml) and chloroacetylchloride (0.118 ml, 1.49 mmol) added, before the mixture was subjected to microwave irradiation for 12 min at

25 120°C. The resultant mixture was concentrated *in vacuo* and re-dissolved in acetonitrile (3 ml). N-(2-methoxyethyl)isopropylamine (0.068 ml, 0.446 mmol), potassium carbonate (45.2 mg, 0.327 mmol) and sodium iodide (44 mg, 0.297 mmol) was added and the mixture was subjected to microwave irradiation for 5 min at 160°C before being left to stand for 72 hours and then concentrated *in vacuo*. The

30 obtained residue was purified by column chromatography eluting with 2.5% - 5% (v/v) methanol in dichloromethane to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (46 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 0.95-1.12 (2H, m), 1.13-1.24 (3H, m), 1.50 (6H, s (br)), 1.55-1.73 (5H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 3.34-3.50 (5H, m), 3.70-3.98 (6H, m), 4.24 (2H, d, J 6.4), 4.67 (2H, s (br)), 6.70 (1H, d, J 7.7), 7.16 (1H, t, J 7.7), 7.95

35 (1H, d, J 7.7), 8.02 (1H, s (br)), ESI/MS m/z 440.3 $[M+H]^+$

Example 7**1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(diethylamino)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt**

To a suspension of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-methoxyindole as described in Example 1, 4.0 g, 14 mmol) in tetrahydrofuran (120 ml) was added chlorocarbonylsulfenyl chloride (2.4 ml, 28.4 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for 15 minutes and allowed to cool. The solvent and excess reagent were then removed *in vacuo* to leave 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,3,4]-oxathiazol-2-one (5.2 g, 14.4 mmol) as a pink solid.

To a suspension of 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,3,4]-oxathiazol-2-one (1.0 g, 2.77 mmol) in *m*-xylene (15 ml) was added ethylcyanoformate (2.74 ml, 27.7 mmol) and the reaction subjected to microwave irradiation at 160 °C for 10 min using an Emrys™ Optimizer EXP. The reaction was repeated three times on the same scale, combined and purified by flash column chromatography eluting with 0-50% (v/v) dichloromethane in heptane to give 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (4.38 g, 11 mmol) as a white solid.

To a cooled solution (ice/methanol bath) of 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (4.0 g, 10 mmol) in tetrahydrofuran (80 ml) and methanol (80 ml) was added sodium borohydride portion-wise. The reaction was stirred for a further 20 minutes and then quenched with 1M hydrochloric acid (20 ml). The methanol and tetrahydrofuran were removed *in vacuo* and dichloromethane (200 ml) and 2M hydrochloric acid (50 ml) were added. The organics were separated and washed with brine (50 ml), dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography eluting with 50% (v/v) diethyl ether in heptane to give [3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-methanol (3.15 g, 8.8 mmol) as a light pink solid.

To a cooled solution (ice/methanol bath) of [3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-methanol (2.3 g, 6.4 mmol) in dichloromethane (150 ml) was added methanesulfonyl chloride (0.595 ml, 7.68 mmol) and triethylamine (1.16 ml, 8.32 mmol) sequentially. The reaction was allowed to stir for 10 min and then poured into a separating funnel. The organics were washed with 5% aqueous sodium carbonate solution (2 x 100 ml), brine (100 ml), dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo* to afford methanesulfonic acid 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl ester.

(2.9 g, 6.7 mmol) which was used without further purification.

To a solution of methanesulfonic acid 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl ester (93 mg, 0.2 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added diethylamine (0.22 ml, 2.13 mmol) and the reaction subjected to microwave irradiation at 150 °C for 15 minutes. The reaction was poured into a separating funnel and diluted with dichloromethane (40 ml). The combined organics were washed with 5% aqueous sodium carbonate solution (2 x 20 ml), brine (2 x 20 ml), dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography to afford the title compound (54 mg, 0.13 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane and hydrogen chloride (2M solution in diethyl ether; 1.0 ml, 2.0 mmol) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.95-1.12 (2H, m), 1.16-1.27 (3H, m), 1.45 (6H, t, *J* 7), 1.55-1.63 (2H, m), 1.63-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.3 (2H, d, *J* 7), 4.96 (2H, s), 6.79 (1H, d, *J* 8), 7.13 (1H, t, *J* 8), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J* 8); ESI/MS *m/z* 413.1 [M+H]⁺.

Example 8

The method of Example 7 was further used to prepare the following compounds.

8A: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(*bio*-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using *bio*-(2-methoxyethyl)amine instead of diethylamine. ESI/MS *m/z* 473.1 [M+H]⁺.

8B: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using pyrrolidine instead of diethylamine. ESI/MS *m/z* 411.1 [M+H]⁺, 342.0.

8C: 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(2-methylpiperidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using 2-methylpiperidine instead of diethylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [Method (i)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS *m/z* 439.3 [M+H]⁺.

8D: 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-7-methoxy-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using (2-hydroxyethyl)methylamine instead of diethylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [Method (i)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS *m/z* 415.3 [M+H]⁺, 328.3.

8E 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using *N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamine instead of diethylamine. ESI-MS m/z 429.4 $[M+H]^+$

Example 9

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[1-(diethylamino)ethyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

- 10 To a cooled solution (dry-ice acetone bath) of 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (500 mg, 1.3 mmol) in diethyl ether (50 ml) was added methyl magnesium bromide solution (0.52 ml, 3M in diethyl ether, 1.56 mmol) and the reaction stirred for 15 minutes, a further portion of methyl magnesium bromide solution (0.25 ml, 3M in diethyl ether, 0.75 mmol) was
- 15 then added and the reaction mixture stirred for 5 minutes. The reaction was then quenched with saturated aqueous ammonium chloride (5 ml) and the reaction allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was poured into a separating funnel and the organics washed with water (20 ml). The aqueous layer was then backwashed with diethyl ether (20 ml). The combined organic layers were
- 20 dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography to give 1-[3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-ethanone (170 mg, 0.48 mmol) as a yellow solid.
- To a solution of 1-[3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-
- 25 5-yl]-ethanone (90 mg, 0.24 mmol) in acetonitrile (3 ml) was added diethylamine (0.248 ml, 2.4 mmol) and acetic acid (0.137 ml, 2.4 mmol) and the reaction mixture stirred for 30 minutes. To the reaction was added polymer supported cyano-borohydride (204 mg, loading 2.35 mmol g⁻¹, 0.48 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 10 minutes. The reaction mixture was
- 30 filtered through a 5 g Strata™ SCX giga tube. The tube was washed with methanol and then eluted with 2 M ammonia in methanol. The methanolic ammonia solution was evaporated and the resulting residue purified by flash column chromatography to give the title compound (62 mg, 0.145 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane (1 ml) and 2 M HCl in diethyl ether (1 ml, 2 mmol)
- 35 added, the excess reagent and solvent were removed *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.0-1.2 (2H, m), 1.16-1.26 (3H, m), 1.38-1.5 (6H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 3.32-3.68

(4H, m), 3.97 (3H, s), 4.3 (2H, d, J 7.5), 5.36-5.48 (1H, m), 6.8 (1H, d, J 8), 7.14 (1H, t, J 7.5), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J 8); ESI/MS m/z 427.4 $[M+H]^+$, 328.4

Example 10

5 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(diethylamino)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-7-fluoro-1H-Indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared following the method of Example 7, using 1-(cyclohexyl)methyl-7-fluoro-1H-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-fluoroindole) and using diethylamine. The free base was purified by semi-prep. HPLC
 10 [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS. m/z 401.3 $[M+H]^+$

Example 11

15 7-Chloro-1-(cyclohexyl)methyl-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1H-Indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared following the method of Example 7, using 7-chloro-1-(cyclohexyl)methyl-1H-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-chloroindole) and using pyrrolidine instead of diethylamine. The free base was purified by semi-prep. HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1
 20 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS. m/z 417.3, 415.3 $[M+H]^+$

Example 12

1-(Cyclohexyl)methyl-7-ethyl-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1H-Indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using following the method of Example 7, using 1-(cyclohexyl)methyl-7-ethyl-1H-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-ethyl-Indole) and using pyrrolidine instead of diethylamine. The free base was purified by semi-prep. HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid
 25 salt. ESI/MS. m/z 409.3 $[M+H]^+$

Example 13

(R)-3-Cyclohexyl-6-[5-[(diethylamino)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-2,3-dihydro-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine, hydrochloride salt

To a mixture of (R)-N-Boc-2-cyclohexylethanamine (prepared as described for the (S) enantiomer, Luly et al., J. Org. Chem. 52, 1487-1492, 1987, 28.4 g, 94.5 mmol) and triphenylphosphine (37.2 g, 141.8 mmol) in toluene (150 ml) at 0°C was added diisopropyl azodicarboxylate (19.5 ml, 99.2 mmol). After stirring for 1 h, 2-bromo-
 35

phenol (12.1 ml, 104.0 mmol) was added to the mixture at 0°C. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C and for 20 h at room temperature. The resulting mixture was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers were washed with 2 N sodium hydroxide solution and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford (*R*)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-cyclohexylethoxy)bromobenzene (12.80 g, 32.1 mmol).

A mixture of (*R*)-2-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-2-cyclohexylethoxy)bromobenzene (500 mg, 1.26 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (146 mg, 0.126 mmol) and sodium *tert*-butoxide (181 mg, 1.88 mmol) in toluene (4.0 ml) was exposed to microwave irradiation for 10 min at 120°C. The resulting mixture was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-17% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford (*R*)-4-*tert*-butoxycarbonyl-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (270 mg, 0.85 mmol). This reaction was repeated 13 times on the same scale to afford the same intermediate (a total of 3.98 g, 12.5 mmol).

A mixture of (*R*)-4-*tert*-butoxycarbonyl-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (3.98 g, 12.5 mmol), 5 N hydrochloric acid (10 ml) and ethanol (10 ml) was stirred at 70°C for 50 min. Ethanol was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between dichloromethane and 2 N sodium hydroxide solution. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford (*R*)-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (2.72 g, 12.5 mmol).

(*R*)-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (2.72 g, 12.5 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (20 ml) and a solution of sodium nitrite (949 mg, 13.8 mmol) in water (3.0 ml) was added at 0°C. Then, 5 N hydrochloric acid (6.0 ml) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The obtained residue was dissolved in diethyl ether (50 ml), and lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (1.0 M, 9.51 ml, 9.51 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then quenched with ice water. Ethyl acetate was added to the mixture and the mixture was filtered through a plug of Celite, and the filter cake washed with ethyl acetate. The filtrate was partitioned and

the aqueous layer extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-17% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford (*R*)-4-amino-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (1.47g, 6.33 mmol)

5 Ethyl pyruvate (882 mg, 7.59 mmol) was added to a solution of (*R*)-4-amino-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (1.47 g, 6.33 mmol) in ethanol (40 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. To the reaction mixture, sulfuric acid (10% v/v in ethanol, 8.0 ml) was added. The reaction mixture was
10 refluxed for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and sodium carbonate solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford
15 ethyl (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-5-carboxylate (1.49 g, 4.76 mmol).

To a solution of ethyl (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-5-carboxylate (1.49 g, 4.76 mmol) in ethanol (50 ml) was added 4 N sodium hydroxide (5.94 ml, 23.8 mmol). The mixture was stirred at 70°C for 40 min. Ethanol
20 was removed *in vacuo*, and the residue was neutralised with 2 N hydrochloric acid, and partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in quinoline (20 ml), then copper powder (453 mg, 7.13 mmol) was added. The mixture was
25 stirred at 210°C for 1 h. Ethyl acetate and water were added to the mixture at room temperature, and the mixture was filtered through a plug of Celite, and the filter cake washed with ethyl acetate. The filtrate was acidified with 5 N hydrochloric acid and partitioned. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers washed with 1 N hydrochloric acid and brine, dried over sodium
30 sulfate and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine (984 mg, 4.06 mmol).

To a solution of (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine (600 mg, 2.49 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5.0 ml) at 0°C was added trifluoroacetic anhydride (0.311 ml, 2.73 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5
35 h, then partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and combined organic layers were washed with

brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography eluting with 0-25% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford (*R*)-3-cyclohexyl-6-trifluoromethylcarbonyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine (628 mg, 1.86 mmol)

- 5 To a solution of (*R*)-3-cyclohexyl-6-trifluoromethylcarbonyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine (628 mg, 1.86 mmol) in 1,4-dioxane (20 ml) was added 4 N NaOH (5.0 ml). The mixture was refluxed for 42 h, then acidified to pH 1 using 5 N hydrochloric acid and partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and combined organic layers
- 10 were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to afford (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid (572 mg). The title compound was prepared following the method of Example 7, using (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid amide (prepared from (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-
- 15 carboxylic acid) instead of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide. ESI/MS *m/z* 411.0 [M+H]⁺, [α]_D²² -30.7° (c=1.50 mg/ml in chloroform).

Example 14

- The following compounds were prepared following the method of Example 7, using 7-fluoro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide instead of 1-
- 20 (cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide. 7-fluoro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide was prepared following the method of Example 1, using 7-fluoroindole instead of 7-methoxyindole and toluene-4-sulfonic acid tetrahydropyran-4-ylmethyl ester instead
- 25 of cyclohexylmethyl bromide.

Method for synthesis of the toluene-4-sulfonic acid tetrahydropyran-4-ylmethyl ester intermediate

- p*-Toluenesulfonyl chloride (29.8 g, 157 mmol) was added portionwise to a mixture of tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl-methanol (20.0 g, 172 mmol) and pyridine (25.2 mL, 313 mmol) in dichloromethane (200 ml). The mixture was stirred at room temperature for 17 h, then quenched with aqueous hydrochloric acid (2 M, 100 ml). The layers were separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 100 ml). The organic layers were combined and concentrated *in vacuo*. Recrystallisation from di-
- 30 chloromethane/heptane (5:1) afforded toluene-4-sulfonic acid tetrahydro-pyran-4-yl-methyl ester. The mother liquors were further purified by silica gel column chromatography eluting with 50% dichloromethane in *n*-heptane to yield a further quantity of
- 35

toluene-4-sulfonic acid tetrahydro-pyran-4-yl-methyl ester (total yield 41.6 g, 154 mmol).

14A. 3-[5-[(diethylamino)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-7-fluoro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

5 The title compound was prepared using diethylamine. ESI/MS m/z 403.1 $[M+H]^+$

14B. 7-fluoro-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using pyrrolidine instead of diethylamine

ESI/MS m/z 401.0 $[M+H]^+$

10 **14C. 3-[5-[(dimethylamino)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-7-fluoro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt**

The title compound was prepared using dimethylamine instead of diethylamine

ESI/MS m/z 375.0 $[M+H]^+$

15 **Example 15**

The following compounds were prepared following the method of Example 7, using 7-chloro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide instead of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide

7-chloro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide was

20 prepared following the method of Example 1, using 7-chloroindole instead of 7-methoxyindole and toluene-4-sulfonic acid tetrahydropyran-4-ylmethyl ester instead of cyclohexylmethyl bromide.

15A. 7-chloro-3-[5-[(*N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

25 The title compound was prepared using *N*-ethyl-*N*-(2-methoxyethyl)amine instead of diethylamine. ESI/MS m/z 451.0, 449.0 $[M+H]^+$

15B. 7-chloro-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using pyrrolidine instead of diethylamine ESI/MS

30 m/z 419.3, 417.3 $[M+H]^+$

15C. 7-chloro-3-[5-[(*N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amino)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole

The title compound was prepared using *N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amine instead of diethylamine. ESI/MS m/z 437.1, 435.1 $[M+H]^+$

35

Example 16**1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[4-[(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)methyl]-1,3]-thiazol-2-yl]-1H-indole, hydrochloride salt**

- A mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-methoxyindole as described in Example 1, 5.10 g, 17.8 mmol), Lawesson's reagent (7.92 g, 19.6 mmol), and toluene (150 ml) was stirred at room temperature for 4 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained residue was purified by column chromatography eluting with dichloromethane to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carbothioic acid amide (3.58 g).
- A mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carbothioic acid amide (200 mg, 0.66 mmol), 1,3-dichloroacetone (126 mg, 0.99 mmol), and ethanol (2.0 ml) was stirred at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the obtained residue was mixed with 5% aqueous sodium carbonate (100 ml). The resulting mixture was extracted with dichloromethane (4 x 100 ml). The organic layers were combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with 25% (v/v) ethyl acetate in n-heptane to give 3-[4-(chloromethyl)thiazol-2-yl]-1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole (200 mg).
- A mixture of 3-[4-(chloromethyl)thiazol-2-yl]-1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole (100 mg, 0.27 mmol), (2-methoxyethyl)methylamine (119 mg, 1.33 mmol), 1,4-dioxane (2 ml), and acetonitrile (1 ml) was subjected to microwave irradiation for 10 min at 160 °C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained residue was mixed with aqueous sodium hydroxide (1M, 50 ml) and extracted with dichloromethane (4 x 50 ml). The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate to give the free base of the title compound as an oil. Hydrochloride salt formation was achieved by the addition of hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 3 ml) to a solution of the free base in diethyl ether (15 ml). The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (95.1 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.00-1.30 (5H, m), 1.55-1.94 (6H, m), 3.00 (3H, s), 3.32-3.66 (5H, m), 3.80 (2H, t, J 5.0), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.2), 4.52 (2H, s), 6.81 (1H, d, J 8.0), 7.16 (1H, dd, J 8.0, 8.0), 7.62 (1H, s), 7.80 (1H, d, J 8.0), 7.85 (1H, s).
- ESI/MS. m/z 428.1 [M+H]⁺, 339.0

Example 17

The method of Example 16 was further used to prepare the following compounds using alternative amines instead of (2-methoxyethyl)methylamine.

17A. 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[4-[(morpholin-4-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using morpholine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. ESI/MS m/z 426.3 $[M+H]^+$, 339.1

17B. 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[4-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using 4-hydroxypiperidine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. ESI/MS. m/z 440.1 $[M+H]^+$, 399.0

17C. 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[4-[(N-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using N-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)amine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. ESI/MS. m/z 456.4 $[M+H]^+$, 339.1

17D. (S)-1-(Cyclohexyl)methyl-3-[4-[(2-hydroxymethylpiperidin-1-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-7-methoxy-1H-indole

The title compound was prepared using (S)-(+)-prolinol instead of (2-methoxyethyl)methylamine and isolated as the free base

ESI/MS m/z 440.1 $[M+H]^+$, 339.1, $[\alpha]_D^{25}$ -10.0° (c=0.65 mg/ml in chloroform)

17E. 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[4-[(thiomorpholin-4-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using thiomorpholine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. ESI/MS m/z 442.0 $[M+H]^+$, 339.0

Example 18

1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[4-[1-(piperidin-1-yl)ethyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1H-indole, hydrochloride salt

A solution of 1-chloro-2,3-butanedione (0.717 g, 5.95 mmol) in ethanol (3 ml) was added dropwise to a solution of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carbothioic acid amide (prepared as in Example 16, 1.20 g, 3.97 mmol) in ethanol (12 ml) at room temperature, and then the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained residue was mixed with dichloromethane (50 ml) and washed sequentially with water and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with 33% (v/v) ethyl

acetate in n-heptane to afford 1-[2-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl]thiazol-4-yl]ethanone as a brown solid (1.11 g).

A mixture of 1-[2-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl]thiazol-4-yl]ethanone (100 mg, 0.27 mmol), pyrrolidine (193 mg, 2.71 mmol), acetic acid (163 mg, 2.71 mmol) and acetonitrile (3 ml) was stirred at room temperature for 2 h. Macroporous triethylammonium methylpolystyrene cyanoborohydride (MP-cyanoborohydride, loading 2.35 mmol/g, 231 mg, 0.543 mmol) was added and the resulting mixture was subjected to microwave irradiation at 130°C for 10 min. The resin was removed by filtration, washing with dichloromethane and the filtrate concentrated *in vacuo*. The obtained residue was mixed with aqueous sodium hydroxide (1M, 100 ml) and extracted with dichloromethane (4 x 100 ml). The organic layers were combined, then washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The obtained residue was purified by column chromatography eluting with 5% methanol in ethyl acetate. The obtained oil was dissolved in diethyl ether (10 ml), then hydrochloric acid (1M solution in diethyl ether; 3 ml) was added to the solution. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (30.1 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ, 0.98-1.32 (5H, m), 1.54-2.22 (13H, m), 3.22-3.44 (3H, m), 3.66-3.84 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, *J* 7.2), 4.60-4.72 (1H, m), 6.81 (1H, d, *J* 7.6), 7.15 (1H, dd, *J* 7.6, 8.0), 7.51 (1H, s), 7.79-7.90 (2H, m). ESI/MS. *m/z* 424.1 [M+H]⁺, 353.1.

Example 19

1-(Cyclohexyl)methyl-7-fluoro-3-[4-[(*N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared following the method of Example 16, using 1-(cyclohexyl)methyl-7-fluoro-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-fluoroindole) and *N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS. *m/z* 444.3 [M+H]⁺, 327.3.

Example 19A

1-(Cyclohexyl)methyl-6-fluoro-3-[4-(diethylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared following the method of Example 16, using 1-(cyclohexyl)methyl-6-fluoro-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 6-fluoroindole) and diethylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC

[method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS. m/z 400.1 $[M+H]^+$, 327.1

Example 20

5 7-Chloro-1-(cyclohexyl)methyl-3-(4-[(*N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared following the method of Example 16, using 7-chloro-1-(cyclohexyl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-chloroindole) and *N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amine. ESI/MS. m/z 462.3, 460.3

10 $[M+H]^+$, 343.1

Example 21

1-(Cyclohexyl)methyl-7-ethyl-3-(4-[(*N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

15 The title compound was prepared following the method of Example 16, using 1-(cyclohexyl)methyl-7-ethyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (prepared from 7-ethylindole) and *N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS. m/z 454.5 $[M+H]^+$, 337.3

20

Example 22

The following compounds were prepared following the method of Example 16 using (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid amide (prepared from (*R*)-3-cyclohexyl-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid, described in Example 13) instead of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide

25

22A. (*R*)-3-Cyclohexyl-6-[4-[(diethylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-2,3-dihydropyrrolo-[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine, hydrochloride salt

The title compound was prepared using diethylamine instead of (2-

30 methoxyethyl)methylamine. ESI/MS m/z 410.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -37.5° (c =1.30 mg/ml in chloroform)

22B. (*R*)-3-Cyclohexyl-6-[4-[(*N*-ethyl-*N*-isopropylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-2,3-dihydropyrrolo-[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using *N*-ethyl-*N*-isopropylamine instead of (2-

35 methoxyethyl)methylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt. ESI/MS m/z 424.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -27.4° (c =1.25 mg/ml in chloroform)

22C: (R)-3-Cyclohexyl-6-[4-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-2,3-dihydropyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using pyrrolidine instead of (2-methoxyethyl)-methylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt.

EIMS. m/z 408.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -32.6° ($c=2.15$ mg/ml in chloroform)

22D: (R)-3-Cyclohexyl-6-[4-[(N-isopropyl-N-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-2,3-dihydropyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using *N*-isopropyl-*N*-(2-methoxyethyl)amine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt.

EIMS. m/z 454.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -58.4° ($c=2.09$ mg/ml in methanol)

22E: (R)-3-Cyclohexyl-6-[4-[(bis-(2-methoxyethyl)amino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-2,3-dihydropyrrolo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared using *bis*-(2-methoxyethyl)amine instead of (2-methoxyethyl)methylamine. The free base was purified by semi-prep HPLC [method (I)] to afford the title compound as a 1:1 trifluoroacetic acid salt.

EIMS. m/z 470.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -28.5° ($c=1.20$ mg/ml in chloroform).

Example 23

The following compounds were prepared following the method of Example 16, using 7-chloro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide instead of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide.

7-chloro-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide was prepared following the method of Example 1, using 7-chloroindole instead of 7-methoxyindole and toluene-4-sulfonic acid tetrahydropyran-4-ylmethyl ester (prepared as described in Example 14) instead of cyclohexylmethyl bromide.

23A: 7-chloro-3-[4-[(diethylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using diethylamine. EIMS. m/z 420.0, 418.4 $[M+H]^+$, 347.0, 345.0

23B: 7-Chloro-3-[4-[(N-(2-hydroxyethyl)-*N*-isopropylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole

The title compound was prepared using *N*-(2-hydroxyethyl)-*N*-isopropylamine. EIMS. m/z 448.4 $[M+H]^+$, 347.1, 345.1

23C- 7-Chloro-3-(4-((N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole

The title compound was prepared using *N*-ethyl-*N*-(2-hydroxyethyl)amine EIMS *m/z* 436 3, 434.4 [M+H]⁺, 347 0, 345 0

5 23D- 7-Chloro-3-(4-((N-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)methyl)-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared using *N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamine EIMS *m/z* 436 1, 434 1 [M+H]⁺, 347 0, 345 0

10 Example 24

1-(Cyclohexyl)methyl-3-(4-((dimethylamino)methyl)-5-ethyl-[1,3]-thiazol-2-yl)-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

Sodium ethoxide (0.68 g, 9.94 mmol) was added portionwise to a mixture of ethyldichloroacetate (1.22 ml, 9.94 mmol) and diethyl ether (10 ml) under ice-water cooling and the resulting mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. Propionaldehyde (0.79 ml, 10.93 mmol) was then added and the reaction mixture allowed to warm to room temperature slowly and stirring continued for 72 hours. The reaction mixture was then poured onto water (10 ml) and extracted with diethyl ether (2 x 15 ml). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to yield crude 3-chloro-2-oxo-pentanoic acid ethyl ester (1.8 g) which was used in the next step without further purification

A mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole-3-carbothioic acid amide (0.227 g, 0.754 mmol) and crude 3-chloro-2-oxo-pentanoic acid ethyl ester (1.34 g, 7.52 mmol) in dimethylformamide (4 ml) was subjected to microwave irradiation for 25 min at 140°C. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the obtained residue was purified by silica gel column chromatography eluting with 25% acetone in heptane to afford crude 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-5-ethyl-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (0.490 g). This material was used in the next step without further purification

Lithium borohydride (200 mg, 9.09 mmol) was added portionwise to a mixture of 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-5-ethyl-thiazole-4-carboxylic acid ethyl ester (490 mg, 1.15 mmol) and tetrahydrofuran (5 ml) under ice-water cooling and the resulting mixture was stirred at 0°C for 2h. The reaction mixture was quenched with aqueous hydrochloric acid (2 M, 2 ml), and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 100 ml). The organic layers were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product. Silica gel column chromatography eluting with 66% ethyl acetate in heptane gave crude [2-(1-

cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-5-ethyl-thiazole-4-yl]-methanol (210 mg)

This material was used in the next step without further purification

Methanesulfonylchloride (90 μ l, 1.16 mmol) was added to a mixture of [2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-5-ethyl-thiazole-4-yl]-methanol (210 mg,

- 5 0.547 mmol), diisopropylethylamine (150 μ l, 0.91 mmol) and dichloromethane (5 ml) under ice-water cooling and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature slowly. Stirring was continued for 22 hours. The reaction mixture was quenched with 5% aqueous sodium carbonate (2 ml), and the aqueous layer extracted with dichloromethane (2 x 10 ml). The organic layers were combined, dried
- 10 over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product. Flash column chromatography eluting with 10% acetone in *n*-heptane afforded 3-(4-chloromethyl-5-ethyl-thiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (109 mg). Dimethylamine (2.2 M solution in tetrahydrofuran, 0.50 ml) was added to a mixture of 3-(4-chloromethyl-5-ethyl-thiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (38
- 15 mg, 0.095 mmol), potassium carbonate (16 mg, 0.113 mmol) and sodium iodide (14 mg, 0.095 mmol) in acetonitrile (2 ml). The mixture was subjected to microwave irradiation for 5 min at 160°C, then partitioned between dichloromethane (20 ml) and 5% aqueous sodium carbonate (5 ml). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (10 ml) and the combined organic layers were dried over mag-
- 20 nesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in diethyl ether, then hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 3 ml) was added to the solution. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (40 mg, 0.089 mmol). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.04-1.15 (2H, m), 1.16-1.30 (3H, m), 1.43 (3H, t, *J* 7.0), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.92
- 25 (1H, m), 3.05 (8H, m), 3.99 (3H, s), 4.33 (2H, d, *J* 7), 4.82 (2H, s), 6.91 (1H, d, *J* 8.0), 7.29 (1H, t, *J* 8.0), 7.62 (1H, d, *J* 8), 8.30 (1H, s). EIMS *m/z* 412.3 [M+H]⁺, 367.0

Example 25

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(diethylamino)methyl]-4-methyl-[1,3]-thiazol-2-yl]-7-methoxy-1*H*-indole, hydrochloride salt

- 30 To a solution of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (604 mg, 2.00 mmol) in EtOH (5.0 ml) was added ethyl 2-chloro-3-oxobutanoate (0.332 ml, 2.40 mmol). The mixture was refluxed for 1 h. After cooling to 0°C, the precipitate was collected by filtration to afford 1-cyclohexylmethyl-3-(5-ethoxy-carbonyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (505 mg, 1.22 mmol)
- 35

To a solution of 1-cyclohexylmethyl-3-(5-ethoxycarbonyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (680 mg, 1.65 mmol) in THF (20 ml) was added lithium aluminium hydride (125 mg, 3.30 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 h, then quenched with ice water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash chromatography eluting with 25-50% (v/v) ethyl acetate in heptane then 10% (v/v) methanol in dichloromethane to afford 1-cyclohexylmethyl-3-(5-hydroxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (532 mg, 1.44 mmol).

To a solution of 1-cyclohexylmethyl-3-(5-hydroxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (74 mg, 0.20 mmol) and triethylamine (28 mg, 0.26 mmol) in dichloromethane (10 ml), was added methanesulfonyl chloride (28 mg, 0.24 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 40 min and partitioned between dichloromethane and 5% aqueous sodium hydrogen carbonate. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, then combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to afford crude 1-cyclohexylmethyl-3-(5-methanesulfonyloxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (65 mg, 0.15 mmol). A mixture of crude 1-cyclohexylmethyl-3-(5-methanesulfonyloxymethyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (64 mg, 0.14 mmol), potassium carbonate (29 mg, 0.21 mmol), sodium iodide (31 mg, 0.21 mmol) and diethylamine (21 mg, 0.28 mmol) in THF (1.5 ml) and acetonitrile (1.5 ml) was subjected to microwave irradiation for 5 min at 160°C. The resulting mixture was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash chromatography eluting with 50-100% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford 1-cyclohexylmethyl-3-(5-diethylaminomethyl-4-methylthiazol-2-yl)-7-methoxy-1*H*-indole (27 mg, 0.064 mmol).

Hydrochloride salt formation was achieved by the addition of hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether; 1 ml) to a solution of the free base in diethyl ether (1 ml) and ethanol (2 ml). The solvent was removed *in vacuo* and the precipitate was dried to afford title compound as a 1:1 hydrochloride salt (26 mg, 0.056 mmol). ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.95 - 1.25 (5H, m), 1.29 (6H, t, *J* 7.2), 1.40 - 1.52 (2H, m), 1.55 - 1.70 (3H, m), 1.72 - 1.84 (1H, m), 3.10 - 3.25 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, d, *J* 7.0), 4.56 (2H, d, *J* 5.0), 6.82 (1H, d, *J* 7.6), 7.14 (1H, t, *J* 7.6), 7.72 (1H, d, *J* 7.6), 8.00 (1H, s), 9.90 (1H, br s), ESI/MS *m/z* 426.3 [M+H]⁺, 353.1

Example 28**1-(Cyclohexyl)methyl-3-[2-[(diethylamino)methyl]-[1,3]thiazol-4-yl]-7-methoxy-1H-Indole, hydrochloride salt**

- To a solution of 7-methoxyindole (5.00 g, 34.0 mmol) in dimethylformamide (50 ml) under nitrogen was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.50 g, 37.4 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before the addition of bromomethylcyclohexane (5.20 ml, 37.4 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 42 hours and then partitioned between ethyl acetate (150 ml) and water (150 ml). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (150 ml) and the combined organic layers were washed with brine (150 ml), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude intermediate was purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) ethyl acetate in n-heptane to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole (7.48 g, 30.7 mmol).
- Chloroacetyl chloride (8.88 ml, 109 mmol) was added dropwise over a period of 1.5 h, to a stirred solution of pyridine (2.20 ml, 27.2 mmol) and 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indole (6.80 g, 27.2 mmol) in toluene (50 ml) at 55°C. The resulting mixture was heated at 55°C for a further 0.5 h then allowed to cool to room temperature. Water (60 ml) and methanol (10 ml) were added. The organic layer was separated and concentrated under reduced pressure to afford a dark brown residue.
- The residue was purified by column chromatography eluting with 5% (v/v) ethyl acetate in n-heptane. The solid obtained was repeatedly recrystallised from ether to give 2-chloro-1-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl]ethanone as a white solid (1.40 g).
- 2-Chloro-1-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl]ethanone (0.73 g, 2.30 mmol) and 2-(*tert*-butylcarbonyloxy)thioacetamide (1.21 g, 6.89 mmol) were suspended in ethanol (10 ml) and the resulting mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 10 min using an Emrys™ Optimizer EXP. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue obtained was purified by flash column chromatography eluting with 5% (v/v) ethyl acetate in n-heptane to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[2-[(*tert*-butylcarbonyloxy)methyl]thiazol-4-yl]-1H-indole as a yellow oil (1.01 g).
- 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[2-[(*tert*-butylcarbonyloxy)methyl]thiazol-4-yl]-1H-indole (0.92 g, 2.10 mmol) was dissolved in methanol (20 ml) and 4N sodium hydroxide (5 ml) added. The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue taken up in dichloromethane. Water (10 ml) was added and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic layers

concentrated *in vacuo* to yield 1-(cyclohexyl)methyl-3-[2-(hydroxymethyl)thiazol-4-yl]-7-methoxy-1*H*-indole as a pale orange foam (0.55 g).

Methanesulfonyl chloride (174 μ l, 2.25 mmol) was added to a solution of 1-

(cyclohexyl)methyl-3-[2-(hydroxymethyl)thiazol-4-yl]-7-methoxy-1*H*-indole (0.40 g,

5 1.12 mmol) and pyridine (182 μ l, 2.25 mmol) in dichloromethane (8 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Further methanesulfonyl chloride (87 μ l, 1.12 mmol) was added and stirring continued for 0.5 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting orange residue was purified by flash column chromatography eluting with dichloromethane to afford 3-[2-(chloromethyl)thiazol-4-yl]-1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole as a yellow oil (0.415 g).

3-[2-(Chloromethyl)thiazol-4-yl]-1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole (0.08 g,

0.214 mmol) and diethylamine (221 μ l, 2.14 mmol) were dissolved in acetonitrile (2

ml). The resulting mixture was exposed to microwave irradiation at 100°C for 5 min.

The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by

15 column chromatography eluting with 33% (v/v) ethyl acetate in *n*-heptane. The resulting product was taken up in diethyl ether and hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether; 1 ml) was added. The solution was concentrated *in vacuo* and the resulting solid triturated with ether, then dried to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (0.034 g). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.25 (5H, m), 1.43 (6H, t, *J* 7.5), 1.56-1.90 (6H, m), 3.35-3.42 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.27 (2H, d, *J* 7.5), 4.75-4.80 (2H, s, masked by H₂O peak), 6.75 (1H, d, *J* 8.0), 7.08 (1H, dd, *J* 8.0, 8.0), 7.64-7.68 (3H, m). ESI-MS: *m/z* 412.1 [M+H]⁺, 339.0

Example 27

25 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[2-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,3]-thiazol-4-yl]-1*H*-indole, hydrochloride salt

The title compound was prepared following the method of Example 26, using pyrrolidine instead of diethylamine. ESI-MS: *m/z* 410.3 [M+H]⁺, 339.1

Example 28

30 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[2-[(dimethylamino)methyl]-[1,3]-thiazol-5-yl]-7-methoxy-1*H*-indole, hydrochloride salt

To a suspension of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid (5 g, 17.4 mmol) in dichloromethane (100 ml) was added oxalyl chloride (3.04 ml, 34.8

35 mmol) and the resulting solution stirred overnight. Excess solvent and reagent were then removed by evaporation. To the resulting residue was added copper (I) cyanide

(6.2 g, 69.6 mmol), toluene (200 ml) and acetonitrile (10 ml) and the resulting reaction mixture heated at reflux for 7 hours. A further portion of copper (I) cyanide (1.6 g, 17.9 mmol) was then added and the reaction mixture heated at reflux overnight. The reaction mixture was cooled and filtered through a pad of dicalite. The dicalite was washed with acetonitrile and the combined filtrate evaporated to leave a red solid. The solid was purified by flash column chromatography eluting with 50% (v/v) dichloromethane in heptane to afford (1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-oxoacetonitrile (4.7 g, 14.7 mmol).

To a solution of (1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-oxoacetonitrile (975 mg, 3.29 mmol) in acetic acid (40 ml) under nitrogen was added 10% palladium on charcoal (90 mg). The reaction was placed under a hydrogen atmosphere and stirred for 14 h. The reaction mixture was then filtered through a pad of dicalite. The dicalite was washed with acetic acid and the combined filtrate evaporated to leave a red oil. The red oil was taken up in dichloromethane (50 ml) and to this was added methylchlorooxacetate (0.393 ml, 4.28 mmol) followed by *N*-ethyl*i*sopropylamine (1.7 ml, 9.87 mmol) dropwise. The reaction was stirred for 1 h and poured into a separating funnel. The organics were washed sequentially with 2M aqueous hydrochloric acid (50 ml), 5% aqueous sodium carbonate (50 ml) and brine (50 ml). The organics were dried over sodium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to leave a brown oil. The oil was purified by flash chromatography using dichloromethane followed by 66% (v/v) diethyl ether in heptane to afford *N*-[(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-ethyl]oxalamic acid methyl ester (573 mg, 1.48 mmol) as a yellow/brown solid.

To a solution of *N*-[(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2-oxo-ethyl]-oxalamic acid methyl ester (429 mg, 1.11 mmol) in chloroform (20 ml) was added phosphorus pentasulfide (538 mg, 1.21 mmol) and the reaction mixture heated at reflux for 3.5 h. The reaction mixture was cooled, poured into a separating funnel and washed with water and then brine. The organic layers were then dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The resulting solid was purified by flash column chromatography eluting with dichloromethane to give 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazole-2-carboxylic acid methyl ester (418 mg, 1.09 mmol) as a brown solid.

To a solution of 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazole-2-carboxylic acid methyl ester (418 mg, 1.09 mmol) in methanol (10 ml) and tetrahydrofuran (10 ml) was added sodium borohydride (83 mg, 2.18 mmol) portionwise over 2 minutes. The reaction was stirred for a further 1 h and then quenched with aqueous hydrochloric acid (1M, 10 ml). The mixture was poured into a separating funnel,

diluted with dichloromethane (50 ml) and washed with water (20 ml). The combined organic layers were dried, filtered and the solvent removed *in vacuo* to leave a yellow oil. The oil was purified by flash column chromatography using 50-100% (v/v) diethyl ether in heptane to give [5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazol-2-yl]-methanol (308 mg, 0.86 mmol) as an off-white foam.

To a solution of [5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)thiazol-2-yl]-methanol (308 mg, 0.86 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added methanesulfonyl chloride (80 μ l, 1.03 mmol) followed by triethylamine (0.156 ml, 1.12 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes, then poured into a separating funnel, washed with 5% aqueous sodium carbonate, then brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed *in vacuo* to afford methanesulfonic acid 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-thiazol-2-yl methyl ester (411 mg, 0.94 mmol).

To a solution of methanesulfonic acid 5-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-thiazol-2-yl methyl ester (93 mg, 0.215 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml) was added dimethylamine (2 M in tetrahydrofuran, 1 ml, 2 mmol) and the reaction mixture exposed to microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (40 ml) and washed with a 1:1 (v/v) mixture of brine and saturated sodium bicarbonate, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash column chromatography to afford the title compound (70 mg, 0.18 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane (5 ml), hydrogen chloride (2 M solution in diethyl ether; 1 ml, 2 mmol) was added and the solvent removed *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.96-1.12 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.5-1.62 (2H, m), 1.62-1.78 (3H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 3.01 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, d, *J* 5.5), 4.71 (2H, s), 6.78 (1H, d, *J* 8.0), 7.11 (1H, t, *J* 8.0), 7.41 (1H, d, *J* 8.0), 7.52 (1H, s), 8.08 (1H, s); ESI-MS *m/z* 384.0 [M+H]⁺, 339.0, 243.1

Example 29

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[4-[(diethylamino)methyl]-1,3-oxazol-2-yl]-7-methoxy-1*H*-indole, hydrochloride salt

To a solution of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (500 mg, 1.75 mmol) in toluene (4 ml) was added 1,3-dichloroacetone (333 mg, 2.62 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 30 minutes. The resulting black solution was diluted with dichloromethane (50 ml) and washed with 5% aqueous sodium carbonate solution (5 x 20 ml), dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The resulting brown oil

was purified by flash column chromatography using 5% (v/v) acetone in petroleum ether 40-60 to give 3-(4-chloromethyl-oxazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole (510 mg, 1.42 mmol) as a white solid

- To a solution of 3-(4-chloromethyl-oxazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole (100 mg, 0.28 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added diethylamine (0.29 ml, 2.8 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was poured into a separating funnel, diluted with dichloromethane (40 ml) and washed with 5% aqueous sodium carbonate solution (2 x 25 ml), brine (20 ml), dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo* to leave an orange oil. The oil was purified by flash column chromatography using 10% (v/v) methanol in dichloromethane to give the title compound (92 mg, 0.23 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane and hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether; 2 ml, 2 mmol) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.97-1.28 (5H, m), 1.44 (6H, t, J 7.0), 1.5-1.8 (5H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.0), 4.38 (2H, s), 6.8 (1H, d, J 8.0), 7.2 (1H, t, J 8.0), 7.8 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.2 (1H, s); ESI/MS m/z 396.0 [M+H]⁺, 323.4, 295.4, 268.3.

20 Example 30

1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-(5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,3]-oxazol-2-yl)-1H-indole, trifluoroacetic acid salt

- A mixture of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid amide (563 mg, 1.87 mmol), 2-chloro-3-oxo-propionic acid methyl ester (Gangjee et al., *J Med Chem* **44**, 1993-2003, 2001, 1.48 g, 9.85 mmol) and dimethylacetamide (10 ml) was subjected to microwave irradiation at 90°C for 2 x 5 minutes using an Emrys™ Optimizer EXP. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (150 ml), then washed with 5% aqueous magnesium sulfate (2 x 100 ml) and brine (150 ml). The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography eluting with 25% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford an inseparable mixture of 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester and 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-3-oxazol-2-yl-1H-indole (87:13 ratio by HPLC, 0.613 g). Lithium aluminum hydride solution (1M solution in diethyl ether; 2.88 ml, 2.88 mmol) was added dropwise to a mixture of 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester and 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-3-oxazol-2-yl-1H-indole (557 mg) dissolved in tetrahydrofuran (10 ml) under ice-methanol

cooling. The resulting mixture was stirred for 30 minutes at 0°C, then diluted with diethyl ether (40 ml). Excess sodium sulfate decahydrate was then added and the resulting mixture stirred at room temperature for 18 h. The mixture was filtered through a pad of dicalite and washed with diethyl ether (100 ml), the filtrate was then concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with 50% ethyl acetate in n-heptane to afford [2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-oxazol-5-yl]-methanol as a yellow solid (242 mg, 0.71 mmol). Methanesulfonyl chloride (98 mg, 0.85 mmol) was added dropwise to a solution of [2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-oxazol-5-yl]-methanol (242 mg, 0.71 mmol) dissolved in dichloromethane (15 ml) under ice-methanol cooling, then triethylamine (93 mg, 0.92 mmol) was added dropwise, cooling was then removed and the mixture stirred for 16 h. The mixture was then diluted with dichloromethane (30 ml), washed with saturated sodium carbonate solution (30 ml) in a hydrophobic frit tube. The organic extracts were dried over magnesium sulfate, then concentrated *in vacuo*. A mixture of the resulting residue (110 mg, 0.26 mmol), pyrrolidine (185 mg, 2.60 mmol) and tetrahydrofuran (2.5 ml) was subjected to microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography (2% (v/v) ammonia in methanol / dichloromethane in 1.49 ratio as eluant) to give a brown gum. The gum was further purified by semi-prep HPLC [Method (I)] to furnish 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-oxazol-2-yl)-1*H*-indole as a trifluoroacetic acid salt (14 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.27 (5H, m), 1.54-1.78 (5H, m), 1.86 (1H, m), 2.00-2.24 (4H, m), 3.25-3.44 (2H, m), 3.53-3.74 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.0), 4.84 (2H, s), 6.81 (1H, s, J 7.0), 7.15 (1H, t, J 8.0), 7.41 (1H, s), 7.79 (1H, d, J 7.5), 7.82 (1H, s). ESI/MS m/z 394.1 [M+H]⁺, 323.1

Example 31

1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(diethylamino)methyl]-4-methyl-[1,3]-oxazol-2-yl]-7-methoxy-1*H*-indole, hydrochloride salt

A mixture of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid amide (500 mg, 1.75 mmol), ethyl-2-chloroacetate (2.88 g, 17.6 mmol) and dimethylformamide (10 ml) was subjected to microwave irradiation at 185°C for 15 minutes using an Emrys™ Optimizer EXP. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (100 ml), then washed with 5% aqueous magnesium sulfate (2 x 50 ml), water (50 ml) and brine (50 ml). The organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with 33% (v/v) dichloromethane in n-heptane to afford an

Inseparable mixture of 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester and 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-3-(4-methyl-oxazol-2-yl)-1*H*-indole (78.22 ratio by HPLC, 0.586 g) This reaction was repeated on the same scale.

- 5 Lithium aluminum hydride (1M solution in diethyl ether; 5.8 ml, 5.8 mmol) was added dropwise to a mixture of 2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-4-methyl-oxazole-5-carboxylic acid ethyl ester and 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-3-(4-methyl-oxazol-2-yl)-1*H*-indole (1171 mg) dissolved in tetrahydrofuran (20 ml) under ice-methanol cooling. The resulting mixture was stirred for 20 minutes at 0°C, then
- 10 diluted with diethyl ether (40 ml). Excess sodium sulfate decahydrate was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was filtered through a pad of diacelite, washing with diethyl ether (100 ml) and the filtrate concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 50% (v/v) ethyl acetate in *n*-heptane to afford [2-(1-cyclohexylmethyl-7-
- 15 methoxy-1*H*-indol-3-yl)-4-methyl-oxazol-5-yl]-methanol as a white solid (774 mg). Methane sulfonyl chloride (281 mg, 2.45 mmol) was added dropwise to a solution of [2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-4-methyl-oxazol-5-yl]-methanol (724 mg, 2.04 mmol) dissolved in dichloromethane (40 ml) at -78°C under nitrogen. Triethylamine (269 mg, 2.66 mmol) was added dropwise and the mixture allowed to
- 20 warm to room temperature with stirring for 2 h. The mixture was then diluted with dichloromethane (100 ml), washed with saturated sodium carbonate solution (2 x 100 ml) and brine (100 ml). The organic extracts were dried over magnesium sulfate, then concentrated *in vacuo*. A mixture of the resulting residue (100 mg, 0.23 mmol), diethylamine (169 mg, 2.30 mmol) and tetrahydrofuran (2 ml) was subjected to
- 25 microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography, eluting with 2% ammonia in methanol / dichloromethane in 1:49 ratio, to afford a brown gum. The gum was dissolved in dichloromethane (0.5 ml), then hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether; 0.5 ml) was added and the mixture concentrated *in vacuo* to afford
- 30 the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (32 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.85-1.38 (6H, m), 1.46 (6H, t, *J* 7.5), 1.55-1.78 (4H, m), 1.88 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.34 (4H, q, *J* 7.6), 3.98 (3H, s), 4.34 (2H, d, *J* 6.9), 4.65 (2H, s), 6.88 (1H, d, *J* 8.2), 7.23 (1H, t, *J* 8.0), 7.74 (1H, d, *J* 8.0), 8.00 (1H, s).
- EsIMS. *m/z* 410.3 [M+H]⁺, 337.1
- 35

Example 32**1-(Cyclohexyl)methyl-3-[2-[(diethylamino)methyl]-[1,3]-oxazol-5-yl]-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt**

To a solution of (1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-oxoacetonitrile
5 (prepared as described in Example 28, 2.39 g, 8.08 mmol) in acetic acid (50 ml) under nitrogen was added 10% palladium on charcoal (240 mg). The reaction was placed under a hydrogen atmosphere and stirred overnight. The reaction mixture was then filtered through a pad of dicalite. The dicalite was washed with acetic acid and the combined filtrate evaporated to leave a red oil. The red oil was taken up in
10 dichloromethane (50 ml) and to this was added chloroacetyl chloride (0.77 ml, 9.87 mmol) followed by triethylamine (3.4 ml, 24.2 mmol) dropwise. The reaction was stirred for 30 minutes and poured into a separating funnel. The organics were washed sequentially with 5% aqueous sodium carbonate (2 x 30 ml) and brine (30 ml). The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent
15 removed *in vacuo* to leave a red/brown oil. The oil was purified by flash chromatography using 20-100% (v/v) dichloromethane in heptane followed by 25-50% (v/v) diethyl ether in heptane to afford 2-chloro-N-[2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoethyl]-acetamide (2.32 g, 6.1 mmol).
To a solution of 2-chloro-N-[2-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-oxoethyl]-acetamide (200 mg, 0.53 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml) was added
20 diethylamine (0.55 ml, 5.3 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150 °C for 15 minutes. The reaction mixture was poured into a separating funnel and dichloromethane (30 ml) added. The organics were washed sequentially with 5% aqueous sodium carbonate and brine. The organics were dried
25 over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to give a brown solid. The brown solid was dissolved in tetrahydrofuran (2 ml) and (methoxycarbonyl-sulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt (505 mg, 2.12 mmol) added. The resulting reaction mixture was subjected to microwave irradiation at 150 °C for 15 minutes and quenched with methanol (20 ml). The solvent was removed *in vacuo*
30 and the residue purified by flash chromatography using 50% (v/v) ethyl acetate in heptane, followed by semi-prep HPLC [Method (II)] to afford a white solid. The solid was dissolved in dichloromethane (~ 5 ml) and hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 1 ml) added. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt (77 mg, 0.2 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 0.97-1.12 (2H, m), 1.15-1.25 (3H, m), 1.44 (6H, t, J 6.9), 1.52-1.62 (2H, m), 1.62-1.77 (3H, m), 1.77-1.9 (1H, m), 3.36 (4H, q, J 6.7), 3.95 (3H, s), 4.26 (2H, d,

7.17, 4.64 (2H, s), 6.77 (1H, d, J 8), 7.11 (1H, t, J 8), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 8), 7.56 (1H, s), ESI/MS m/z 398.1 [M+H]⁺, 323.4, 268.4.

Example 33

5 1-(Cyclohexyl)methyl-3-(5-ethyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,4-d]isothiazol-3-yl)-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

To a suspension of 5-(1-Cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole)-[1,3,4]-oxathiazol-2-one (prepared as described in Example 7, 100 mg, 0.25 mmol) in *m*-xylene (0.5 ml) was added diethylacetylene dicarboxylate (0.2 ml, 1.25 mmol) and the reaction
10 subjected to microwave irradiation at 200°C for 5 minutes. The reaction mixture was then purified directly by flash column chromatography using 0-100% (v/v) dichloromethane in heptane to afford 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-isothiazole-4,5-dicarboxylic acid diethyl ester (141 mg, 0.3 mmol). This reaction was repeated on a 1.255 mmol scale and the whole combined and purified by flash
15 column chromatography using 50-80% (v/v) dichloromethane in heptane to give the same intermediate (882 mg, 1.87 mmol).

To a cooled solution (ice/methanol bath) of 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-isothiazole-4,5-dicarboxylic acid diethyl ester (400 mg, 0.85 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added lithium aluminum hydride (1M solution in THF, 1.91
20 ml, 1.91 mmol) and the reaction mixture stirred for 20 minutes. To the reaction mixture was added excess sodium sulfate decahydrate and the reaction stirred vigorously for 1.5 hours. The resulting mixture was filtered through a pad of dicalite, washing with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting oil purified by flash column chromatography to afford 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-4-hydroxymethyl-isothiazol-5-yl]-methanol (141 mg, 0.3 mmol)
25

To a solution of 3-(1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl)-4-hydroxymethyl-isothiazol-5-yl]-methanol (194 mg, 0.5 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added methanesulfonyl chloride (0.182 ml, 1.16 mmol) followed by triethylamine (0.175 ml, 1.26 mmol) and the reaction mixture stirred for 45 minutes. A further portion of
30 methanesulfonyl chloride (0.07 ml, 0.44 mmol) and triethylamine (0.15 ml, 1 mmol) was added and the reaction stirred for a further 2 hours. The reaction mixture was poured into a separating funnel, washed with 5% aqueous sodium carbonate solution, then brine, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography using
35 33%-100% (v/v) dichloromethane in heptane and then diethyl ether to afford methanesulfonic acid {4-chloromethyl-3-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1H-indol-3-yl]-isothiazol-5-yl}methyl ester (113 mg, 0.23 mmol)

To a solution of methanesulfonic acid (4-chloromethyl-3-[1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indol-3-yl]-isothiazol-5-yl)methyl ester (90 mg, 0.19 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added ethylamine (0.186 ml, 0.37 mmol) and triethylamine (0.05 ml, 0.37 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150 °C for 15 minutes. The reaction mixture was poured into a separating funnel, diluted with dichloromethane (30 ml) and washed with 5% aqueous sodium carbonate solution (2 x 10 ml), brine (10 ml), dried over magnesium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The reaction was repeated on a 0.188 mmol scale to give the same intermediate. The crude products were combined and purified by flash column chromatography using ethyl acetate to give the title compound (36 mg, 0.09 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane and hydrogen chloride (2M solution in diethyl ether; 1 ml, 2 mmol) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.97-1.15 (2H, m), 1.15-1.27 (3H, m), 1.47 (3H, t, J 7), 1.52-1.61 (2H, m), 1.62-1.77 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 3.63 (2H, q, J 7), 3.95 (3H, s), 4.26 (2H, d, J 7), 4.62-4.75 (2H, m), 4.95-5.12 (2H, m), 6.77 (1H, d, J 8), 7.09 (1H, t, J 8), 7.43 (1H, s), 8.01 (1H, d, J 8); ESI/MS *m/z* 396.0 [M+H]⁺, 353.4, 351.3, 320.3.

Example 34

20 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-isoxazol-3-yl]-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

Phosphorous oxychloride (12 ml, 0.13 mol) was added slowly over 30 minutes to dimethylformamide (30 ml) at -10°C. The solution was allowed to warm to 0°C over 1 h, then 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole (prepared as in Example 26; 3.2 g, 13 mmol) was added portionwise and the solution stirred at room temperature for 16 h. The solution was cooled in an ice bath and diluted with water, then neutralised carefully with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The organic extracts were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue (3.5 g) was dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (5 M, 100 ml) and the mixture refluxed at 100°C for a further 16 h. The solution was cooled and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml), the organic extracts combined and the solvent removed *in vacuo* to afford 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (2.2 g, 8.12 mmol) as a white solid.

To a solution of 1-(cyclohexyl)methyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde (780 mg, 2.9 mmol) in a mixture of ethanol (8 ml) and water (2 ml) was added hydroxylamine hydrochloride (403 mg, 5.8 mmol) and sodium acetate (713 mg, 8.7 mmol) and the solution stirred for 64 h at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo*

and the residue diluted with water (50 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 ml). The product was recrystallised from diethyl ether/hexane to yield 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde oxime (380 mg, 1.3 mmol) as a yellow powder.

- 5 To a solution of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carbaldehyde oxime (170 mg, 0.59 mmol) in dichloromethane (5 ml) cooled to 0°C, was added *N*-chlorosuccinimide (119 mg, 0.89 mmol) and the mixture allowed to warm to room temperature with stirring for 1 h. Propargyl bromide (8 µl, 0.65 mmol) and triethylamine (9 µl, 0.65 mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography eluting with 80-80% (v/v) dichloromethane in *n*-heptane to afford 3-(5-bromomethyl-isoxazol-3-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (150 mg, 0.37 mmol) as a yellow solid.

- 10 To a solution of 3-(5-bromomethyl-isoxazol-3-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (120 mg, 0.31 mmol) in acetonitrile (3 ml), diethylamine (0.024 ml, 0.34 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified using semi-prep HPLC [Method (II)] to afford the title compound as a trifluoroacetic acid salt (20 mg).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.03-1.09 (2H, m), 1.21 (3H, m), 1.57-1.74 (5H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.14 (4H, m), 3.38-3.60 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.27-4.29 (2H, d, *J* 6.9), 4.69 (2H, s), 6.78 (1H, d, *J* 7.5), 7.02 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.67-7.69 (1H, d, *J* 8.1). ESI/MS *m/z* 364⁺1 [M+H]⁺, 323.4.

Example 35

- 25 1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-(5-[(2-hydroxyethyl)amino]methyl)-isoxazol-3-yl)-1*H*-indole, trifluoroacetic acid salt

The title compound was prepared following the method of Example 34 using diethanolamine instead of pyrrolidine. ESI/MS *m/z* 428.4 [M+H]⁺, 323.4.

- 30 Example 36

1-(Cyclohexyl)methyl-7-fluoro-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-thiophen-2-yl]-1*H*-indole, hydrochloride salt

- To an ice-cooled solution of 7-fluoroindole (2.0 g, 14.8 mmol) in dimethylformamide (50 ml) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.88 g, 22.2 mmol) and the mixture stirred for 15 min before dropwise addition of benzenesulfonyl chloride (2.26 ml, 17.8 mmol). The mixture was then stirred at room temperature for 18 h.

The suspension was then diluted with water (200 ml), extracted with *tert*-butyl methyl ether (3 x 100 ml) and the combined organic layers washed with water (3 x 100 ml), dried with sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 20% (v/v) ethyl acetate in isohexane to afford 1-benzenesulfonyl-7-fluoroindole as a colourless solid (3.96 g, 14.4 mmol).

To a solution of 1-benzenesulfonyl-7-fluoroindole (2.0 g, 7.27 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was added a solution of bromine (0.75 ml, 14.55 mmol) in dimethylformamide (25 ml) dropwise over 3 min. The mixture was then stirred at room temperature for 10 min and poured onto a mixture of sodium metabisulfite (2 g), ammonium hydroxide solution (3 ml), water (100 ml) and crushed ice (100 g). The resulting suspension was stirred until all colour had discharged and extracted into *tert*-butyl methyl ether (2 x 100 ml). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 ml), dried with sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo* to afford 1-benzenesulfonyl-3-bromo-7-fluoroindole as a salmon coloured solid (2.35 g, 6.64 mmol).

A solution of 1-benzenesulfonyl-3-bromo-7-fluoroindole (0.5 g, 1.41 mmol), 5-formyl-2-thiophene boronic acid (0.24 g, 1.55 mmol), *bis*(triphenylphosphine) palladium (II) dichloride (0.06 g, 0.08 mmol) and triethylamine (0.39 ml, 2.82 mmol) in ethanol (4 ml) was subjected to microwave irradiation at 150°C for 420 s. The resulting suspension was concentrated under reduced pressure and the residue passed through a silica pad eluting with dichloromethane to afford crude 5-(1-benzenesulfonyl-7-fluoroindol-3-yl)-thiophene-2-carboxaldehyde as a brown solid (0.42 g) which was used in the next step with no further purification.

To the crude 5-(1-benzenesulfonyl-7-fluoroindol-3-yl)-thiophene-2-carboxaldehyde was sequentially added 4 Å molecular sieves (1 g), pyrrolidine (0.44 ml, 5.36 mmol), sodium cyanoborohydride (0.034 g, 0.54 mmol) and glacial acetic acid (1 drop). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 18 h, filtered and the filter cake washed with methanol (2 x 30 ml) and dichloromethane (2 x 30 ml). The combined filtrate was concentrated *in vacuo*, dissolved in dichloromethane (20 ml), washed with aqueous sodium hydroxide (2 M, 15 ml), dried with sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) methanol in dichloromethane to afford 1-benzenesulfonyl-7-fluoro-3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-thiophen-2-yl)-indole as a yellow oil (0.22 g, 0.46 mmol).

1-benzenesulfonyl-7-fluoro-3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-thiophen-2-yl)-indole (0.20 g, 0.46 mmol) and potassium carbonate (0.25 g, 1.82 mmol) were treated with a mixture of methanol and water (3:1 v/v; 4 ml) and subjected to microwave irradiation at 100°C

for 600 s. The resulting suspension was then concentrated under reduced pressure and partitioned between dichloromethane (10 ml) and water (10 ml). The organic phase was separated and the aqueous phase washed with dichloromethane (10 ml). The combined organic layers were dried with sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography eluting with 0-10% (v/v) methanol in dichloromethane to afford 7-fluoro-3-(5-pyrrolidin-1-ylmethylthiophen-2-yl)-indole as a colourless solid (0.10 g, 0.35 mmol).

To a solution of 7-fluoro-3-(5-pyrrolidin-1-ylmethylthiophen-2-yl)-indole (0.10 g, 0.35 mmol) in dimethylformamide (3 ml) was added sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.03 g, 0.71 mmol) and the mixture stirred at room temperature for 15 minutes. Bromomethylcyclohexane (0.05 ml, 0.39 mmol) was added and the mixture stirred at 60°C for 18 h. The suspension was then diluted with water (30 ml), extracted into *tert*-butyl methyl ether (2 x 30 ml), the combined organic layers washed with water (2 x 20 ml), dried with sodium sulfate and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography eluting with 5% (v/v) dichloromethane in methanol to afford the title compound (free base) as a colourless solid (0.05 g, 0.13 mmol). This was dissolved in diethyl ether (3 ml) and treated with hydrogen chloride (1 M solution in diethyl ether) to give on evaporation the title compound (1:1 hydrochloride salt) as a colourless solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H 1.02-1.34 (5H, m), 1.57-1.93 (6H, m), 2.11-2.19 (4H, m), 3.38-3.57 (4H, m), 4.19 (2H, d, *J* 7.4), 4.85 (2H, s), 6.91-7.36 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.71 (1H, d, *J* 8.1); ESI/MS *m/z* 396.9 [M+H]⁺, 326.0.

Example 37

25 1-(Cyclohexyl)methyl-3-(5-((diethylamino)methyl)-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt

To a suspension of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid (1.0 g, 3.48 mmol) in dichloromethane (20 ml) was added oxalyl chloride (0.6 ml, 6.96 mmol) and the reaction stirred for 3.5 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting residue redissolved in dichloromethane (20 ml). To the solution was added chloroacetic acid hydrazide (1.3 g, 8.97 mmol) and triethylamine (2.9 ml, 20.9 mmol) and the reaction mixture stirred for 4 h and then left to stand overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting residue purified by flash column chromatography eluting with 50-100% (v/v) ethyl acetate in heptane to give 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1H-indole-3-carboxylic acid *N*-(2-chloroacetyl)hydrazide (397 mg, 1.05 mmol).

To a solution of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid *N*-(2-chloroacetyl)hydrazide (250 mg, 0.662 mmol) in tetrahydrofuran (3 ml) was added (methoxycarbonylsulfamoyl)triethylammonium hydroxide, inner salt (315 mg, 1.32 mmol) and the resulting reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was quenched with methanol and the solvent evaporated. The resulting residue was purified by flash chromatography using 33-50% (v/v) ethyl acetate in heptane to give 3-(5-chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (169 mg, 0.47 mmol) as a yellow solid. This reaction was repeated on a 0.53 mmol scale to afford the same intermediate (a total of 276 mg, 0.77 mmol).

To a solution of 3-(5-chloromethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (92 mg, 0.26 mmol) in tetrahydrofuran (1 ml) was added diethylamine (0.134 ml, 1.28 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 15 minutes. The resulting mixture was purified by flash column chromatography to afford the title compound (87 mg, 0.22 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane and hydrogen chloride (2M solution in diethyl ether; 1 ml, 2 mmol) was added. The excess reagent and solvent were removed by evaporation to leave the title compound (1.1 hydrochloride salt) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.97-1.12 (2H, m), 1.15-1.26 (3H, m), 1.46 (6H, t, *J* 7), 1.53-1.63 (2H, m), 1.63-1.78 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.44 (4H, q, *J* 7), 3.98 (3H, s), 4.33 (2H, d, *J* 7), 4.84 (2H, s), 6.85 (1H, d, *J* 7), 7.19 (1H, t, *J* 7.9), 7.73 (1H, d, *J* 8), 7.94 (1H, s). ESI/MS *m/z* 397.1 [M+H]⁺, 324.4, 270.5.

Example 38

1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-(5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1*H*-indole, hydrochloride salt

To a solution of 1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole-3-carboxylic acid *N*-(2-chloroacetyl)hydrazide (prepared as described in Example 37, 50 mg, 0.139 mmol) in tetrahydrofuran (0.5 ml) was added phosphorus pentasulfide (62 mg, 0.139 mmol) and the reaction mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 5 minutes. The reaction was repeated twice on a 0.7 mmol scale. The combined reaction mixture was poured into a separating funnel and diluted with dichloromethane (60 ml). The organics were washed with 5% aqueous sodium carbonate (2 x 30 ml), brine (30 ml), dried over sodium sulfate and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by flash column chromatography to afford 3-(5-chloromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (186 mg, 0.49 mmol).

To a solution of 3-(5-chloromethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-1-cyclohexylmethyl-7-methoxy-1*H*-indole (93 mg, 0.25 mmol) in tetrahydrofuran was added pyrrolidine (0.101 ml, 1.235 mmol) and the mixture subjected to microwave irradiation at 150°C for 5 minutes. The resulting reaction mixture was purified by flash column chromatography to give the title compound (42 mg, 0.1 mmol) as the free base. The free base was dissolved in dichloromethane and hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether, 1 ml, 1 mmol) was added. The excess reagent and solvent were removed *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.94-1.1 (2H, m), 1.13-1.23 (3H, m), 1.5-1.75 (8H, m), 1.8-1.9 (5H, m), 2.66-2.73 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.23 (2H, d, *J* 7), 6.73 (1H, d, *J* 7.8), 7.17 (1H, t, *J* 8), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, d, *J* 8), ESIMS *m/z* 411.1 [M+H]⁺, 340.0, 324.4, 286.1, 270.5

Example 39

7-Chloro-3-[5-[(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1*H*-indole, hydrochloride salt

Method for the synthesis of 2,2-dimethyl-pyrrolidinone

Sodium borohydride (3.36 g, 89 mmol) was added portionwise to a stirred and cooled solution (0°C) of NiCl₂·6H₂O in methanol (200 ml). The reaction mixture was stirred for 30 min before addition of methyl 4-methyl-4-nitropentanoate as solution in methanol (100 ml). The reaction temperature was maintained at 0°C before the addition of sodium borohydride (7.86 g, 208 mmol) portionwise. The reaction was then left to stir for 72 hours, before filtration through a pad of celite. The resultant cake was washed with methanol (150 ml) and the filtrate evaporated to dryness. The resulting solid was triturated with dichloromethane (400 ml) and filtered through a pad of celite. After washing the cake with dichloromethane (200 ml) the filtrate was evaporated to give the product, 2,2-dimethyl-pyrrolidinone, as pale green gum (6.8 g).

Method for the synthesis of 2,2-dimethyl-pyrrolidine hydrochloride

Lithium aluminium hydride (1M solution in tetrahydrofuran, 120 ml, 120 mmol) was added slowly to a stirred solution of 2,2-dimethyl-pyrrolidinone (6 g, 53 mmol) in tetrahydrofuran (150 ml). Upon complete addition, the reaction was warmed to reflux, and stirred at reflux under argon for 16 hours. After this time, the reaction was allowed to cool to 0°C, before addition of water (2.2 ml), 10% sodium hydroxide solution (2.2 ml) and water (6.6 ml) at 45 minute intervals. The resultant slurry was diluted with diethyl ether (150 ml) and filtered through a pad of celite. The cake was

washed with diethyl ether (250 ml) and the filtrate acidified with hydrochloric acid (1M solution in diethyl ether, 63 ml). The resultant yellow solid was filtered off to afford 2,2-dimethyl-pyrrolidine hydrochloride (4.8g)

Method for the synthesis of (2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid ethyl ester

- 5 Ethylchloroacetate (0.15 ml, 1.37 mmol), potassium carbonate (416 mg, 1.5 mmol) and 2,2-dimethyl-pyrrolidine (0.280 mg, 2.06 mmol) were suspended in ethanol (3 ml) and subjected to microwave irradiation at 120°C for 45 min. The resultant mixture was suspended in diethyl ether (30 ml), extracted with 2M hydrochloric acid (30 ml) and the organic layer discarded. The aqueous layer was treated with a slight excess of 4N sodium hydroxide solution and extracted with diethyl ether (3 x 30 ml). The organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered and solvent removed under reduced pressure to afford (2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid ethyl ester (156 mg).

- 15 The title compound was prepared following the method of Example 1 using 7-chloroindole instead of 7-methoxyindole, toluene-4-sulfonic acid tetrahydropyran-4-ylmethyl ester (prepared as described in Example 14) instead of cyclohexylmethyl bromide and (2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)-acetic acid ethyl ester instead of *N,N*-dimethylglycine methyl ester.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (10H, m), 2.22 (5H, m), 3.35 (2H, m), 3.59 (1H, br s), 3.91 (2H, d, *J* 11.1), 4.12 (1H, br s), 4.52 (2H, d, *J* 7.1), 4.71 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 7.23 (1H, t, *J* 7.6), 7.32 (1H, d, *J* 7.6), 8.08 (1H, s), 8.13 (1H, d, *J* 7.6). ESI/MS *m/z* 429.5 [M+H]⁺.

Example 40

- 25 1-(Cyclohexyl)methyl-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indole-7-carbonitrile, hydrochloride salt

- A suspension of [3-(7-bromo-1-cyclohexylmethyl-1*H*-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-methanol (prepared from 7-bromoindole as described in Example 7, 2 x 250 mg, 0.16 mmol), zinc (II) cyanide (2 x 72 mg, 0.61 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0) (2 x 21 mg, 18.3 μmol) in DMF (2 x 4 ml) was subjected to microwave irradiation at 200 °C for 5 min using an Emrys™ Optimizer EXP. The reactions were combined and poured into a separating funnel, to this was added dichloromethane (~50 ml). The organics were washed successively with water (2 x 20 ml), 1M aqueous HCl (20 ml) and brine (20 ml), dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by flash column

chromatography eluting with 50-100% (v/v) dichloromethane in heptane and then diethyl ether to give 1-cyclohexylmethyl-3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)-1*H*-indole-7-carbonitrile (416 mg, 1.18 mmol) as a light yellow oil which crystallised on standing

- 5 To a solution of 1-cyclohexylmethyl-3-(5-hydroxymethyl-[1,2,4]thiadiazol-3-yl)-1*H*-indole-7-carbonitrile (416 mg, 1.18 mmol) in dichloromethane (40 ml) was added methanesulfonyl chloride (0.110 ml, 1.42 mmol) and triethylamine (0.214 ml, 1.53 mmol) sequentially. The reaction was allowed to stir for 1 h and then poured into a separating funnel. The organics were washed with 2M aqueous sodium carbonate solution (20 ml), brine (20 ml), dried over magnesium sulfate, filtered, and the solvent removed *in vacuo* to afford methanesulfonic acid 3-(7-cyano-1-cyclohexylmethyl-1*H*-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl ester (503 mg, 1.17 mmol) which was used without further purification.

- 15 To a solution of methanesulfonic acid 3-(7-cyano-1-cyclohexylmethyl-1*H*-indol-3-yl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmethyl ester (120 mg, 0.28 mmol) in dichloromethane (3 ml) was added pyrrolidine (0.12 ml, 1.4 mmol) and the reaction subjected to microwave irradiation at 100°C for 5 minutes. The reaction was purified directly by flash column chromatography eluting with dichloromethane then 25-50% (v/v) ethyl acetate in heptane to afford the title compound (71 mg, 0.175 mmol) as the free base. The free base (35 mg, 0.086 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 ml) and hydrogen chloride (1M solution in diethyl ether) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a 1:1 hydrochloride salt. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 1.06-1.36 (7H, m), 1.62-1.80 (5H, m), 1.91-2.07 (1H, m), 2.09-2.34 (2H, br m), 3.35-4.20 (4H, br m), 4.42 (2H, d, *J* 7), 5.07 (2H, s), 7.37 (1H, t, *J* 8), 7.69 (1H, dd, *J* 7, 1), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, dd, *J* 8, 1). ESI/MS *m/z* 406.4 [M+H]⁺
- 25

Example 41

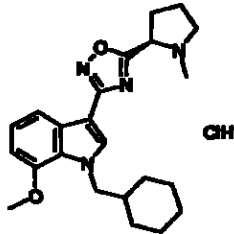
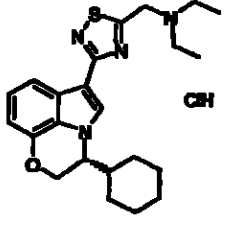
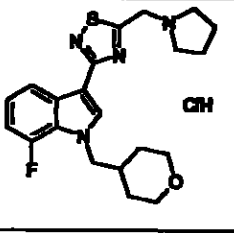
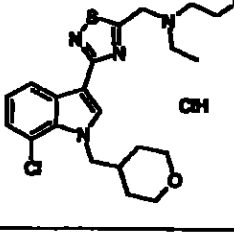
In-vitro determination of efficacy and potency at the human CB1 receptor expressed in CHO cells

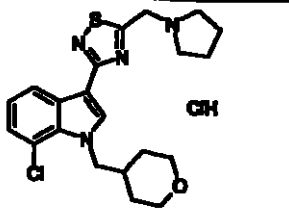
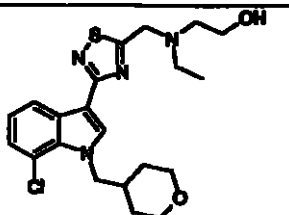
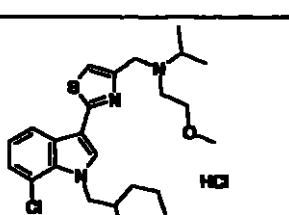
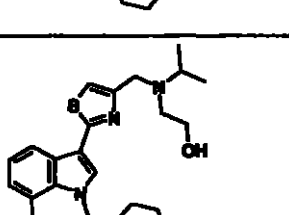
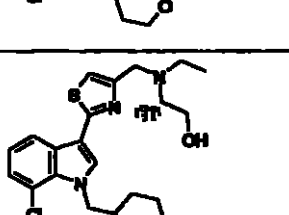
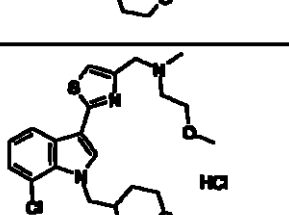
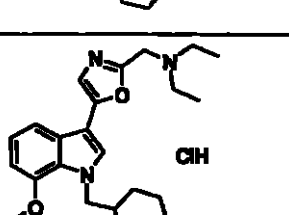
- 30 Chinese Hamster Ovary (CHO) cells expressing the human CB1 receptor and a luciferase reporter gene were suspended in phenol red/serum free DMEM/F-12 nut mix containing penicillin/streptomycin (50U/50 µg/ml) and fungizone (1 µg/ml) and seeded into 96 well plates at a density of 3 x 10⁴ cells per well (100 µl final volume). Cells were incubated overnight (approx. 18 h at 37°C, 5% CO₂/95% air) prior to assay.
- 35 The test compound (10 mM solution in dimethylsulfoxide) was diluted in F12 Nut Mix to give a range of stock solutions from 0.11 mM to 0.11 nM. The stock solutions (10

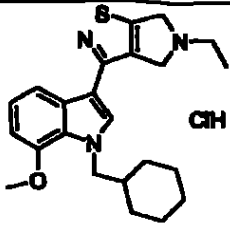
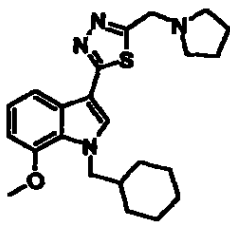
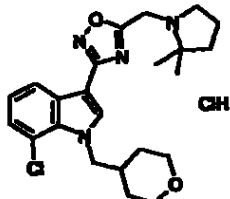
μl) were added directly to the relevant wells. The plates were incubated at 37°C for 5 h to allow agonist-induced expression of the luciferase enzyme. Under subdued light, LuciLite substrate (Packard, reconstituted as per manufacturer's instructions, 100 μl) was added to each well. Plates were covered with Top Seal and then incubated at room temperature for 5 minutes before counting on the Packard TopCount (single photon counting, 0.01 minute count time, 5 minute count delay).

A "best-fit" curve was fitted by a minimum sum of squares method to the plot of counts per second (CPS) against compound concentration (M) to obtain an EC₅₀ value. Table 1 shows the pEC₅₀ values obtained for some representative compounds of the invention.

Table 1

Example	Chemical name	Chemical structure	pEC ₅₀
<u>2G</u>	(R)-1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-(1-methylpymolidin-2-yl)-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl]-1H-indole, hydrochloride salt		7.5
<u>13</u>	(R)-3-Cyclohexyl-6-[5-[(diethylamino)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-2,3-dihydro-pyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine, hydrochloride salt		8.1
<u>14B</u>	7-fluoro-3-[5-[(pymolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole, hydrochloride salt		7.3
<u>15A</u>	7-chloro-3-[5-[[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole, hydrochloride salt		8.0

15B	7-chloro-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1 <i>H</i> -indole, hydrochloride salt		77
15C	7-chloro-3-[5-[[<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1 <i>H</i> -indole		80
20	7-Chloro-1-(cyclohexyl)methyl-3-[4-[[<i>N</i> -isopropyl- <i>N</i> -(2-methoxyethyl)amino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1 <i>H</i> -indole, hydrochloride salt		8.3
23B	7-Chloro-3-[4-[[<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)- <i>N</i> -isopropylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1 <i>H</i> -indole		8.0
23C	7-Chloro-3-[4-[[<i>N</i> -ethyl- <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1 <i>H</i> -indole		7.9
23D	7-Chloro-3-[4-[[<i>N</i> -(2-methoxyethyl)- <i>N</i> -methylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1 <i>H</i> -indole, hydrochloride salt		8.2
32	1-(Cyclohexyl)methyl-3-[2-[[diethylamino]methyl]-[1,3]-oxazol-5-yl]-7-methoxy-1 <i>H</i> -indole, hydrochloride salt		7.3

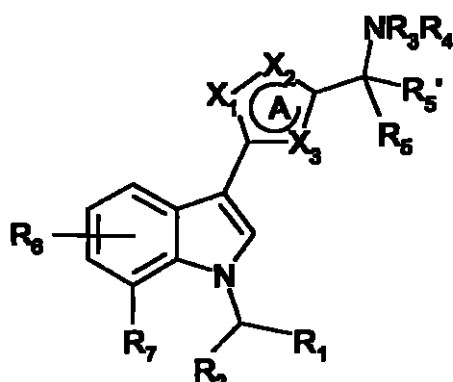
<u>33</u>	1-(Cyclohexyl)methyl-3-(5-ethyl-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,4-d]isothiazol-3-yl)-7-methoxy-1H-indole, hydrochloride salt		7.1
<u>38</u>	1-(Cyclohexyl)methyl-7-methoxy-3-[5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,3,4]-thiadiazol-2-yl]-1H-indole, hydrochloride salt		7.1
<u>39</u>	7-Chloro-3-[5-[(2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole, hydrochloride salt		7.5

Example 42**Tail Flick Latency in Mice**

- 5 Mice were trained to sit still in a tail flick apparatus (Ugo Basile, Italy) whilst tail flick latency was measured. The tail was exposed to a focused beam of radiant heat at a point approximately 2.5 cm from the tip. Tail flick latency was defined as the interval between the appliance of the thermal stimulus and withdrawal of the tail. A 12 second cut-off was employed to prevent tissue damage. Four groups of eight mice were
- 10 treated with vehicle or one of three doses of the test compound, administered intravenously (vehicle, 10% Tween-80 in saline, injection volume 10 ml/kg). Tail flick latency was measured before administration of the test compound and at regular intervals (typically 20, 40 and 60 minutes) after compound administration. The ED₅₀ was calculated at T_{max}.
- 15 The compounds of examples 2G, 13, 14B, 15A, 15B, 15C, 20, 23B, 23C, 23D and 39 significantly increased the tail flick latency with an ED₅₀ < 5 µmol/kg.

Claims

1 An (indol-3-yl)-heterocycle derivative having the general Formula I



Formula I

5 wherein

A represents a 5-membered aromatic heterocyclic ring wherein X_1 , X_2 and X_3 are independently selected from N, O, S and CR,

R is H or (C₁₋₄)alkyl, or

R, when present in X_2 or X_3 , may form together with R_3 a 5-8 membered ring,

10 R_1 is a 5-8 membered saturated carbocyclic ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S,

R_2 is H, CH₃ or CH₂-CH₃, or

R_2 is joined together with R_7 to form a 6-membered ring, optionally containing a heteroatom selected from O and S, and which heteroatom is bonded to the 7-position of the indole ring;

R_3 and R_4 are independently H, (C₁₋₆)alkyl or (C₃₋₇)cycloalkyl, the alkyl groups being optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkylthio, (C₁₋₄)alkylsulfonyl, CN or halogen, or

R_3 together with R_4 and the N to which they are bonded form a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen, or

R_3 together with R_5 forms a 4-8 membered ring optionally containing a further heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen, or

25 R_3 together with R, when present in X_2 or X_3 , forms a 5-8 membered ring,

R_5 is H or (C₁₋₄)alkyl, or

- 4 R_5 together with R_6 forms a 4-8 membered ring optionally containing a further
 5 heteroatom selected from O and S, and which is optionally substituted with OH,
 (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, (C₁₋₄)alkyloxy-(C₁₋₄)alkyl, or halogen,
 R_5' is H or (C₁₋₄)alkyl,
 5 R_6 represents 1-3 substituents independently selected from H, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)-
 alkyloxy, CN and halogen,
 R_7 is H, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkyloxy, CN or halogen, or
 R_7 is joined together with R_2 to form a 6-membered ring, optionally containing a
 further heteroatom selected from O and S, and which heteroatom is bonded to the
 10 7-position of the indole ring, or a pharmaceutically acceptable salt thereof
- 2 The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of claim 1, wherein R_2 is H or is joined
 together with R_7 to form a 6-membered ring, optionally containing a heteroatom
 selected from O and S, and which atom is bonded to the 7-position of the indole
 15 ring
3. The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of claim 1 or 2, wherein R , R_5 , R_5' and R_6
 are H
- 20 4 The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of any one of claims 1-3, wherein R_1 is
 cyclohexyl or tetrahydropyranyl
- 5 The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of any one of claims 1-4 where the
 heterocycle A is 1,2,4-oxadiazole (X_1 is N, X_2 is O, X_3 is N), 1,2,4-thiadiazole (X_1 is
 25 N, X_2 is S, X_3 is N) or thiazole (X_1 is S, X_2 is CR, X_3 is N).
- 6 The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of claim 1 which is selected from
 - 7-Chloro-3-(5-[[N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-
 1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,
 30 - 7-Chloro-3-(5-[(pymolldin-1-yl)methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-
 4-yl)methyl-1H-indole,
 - 7-Chloro-3-(5-[[N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,2,4]-thiadiazol-3-yl)-
 1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole;
 - 7-Chloro-3-(4-[[N-(2-hydroxyethyl)-N-isopropylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-
 35 (tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,
 - 7-Chloro-3-(4-[[N-ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-
 (tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

- 7-Chloro-3-(4-[[N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino]methyl]-[1,3]-thiazol-2-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,
- 7-Chloro-3-(5-[(2,2-dimethyl-pyridin-1-yl)methyl]-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-1-(tetrahydropyran-4-yl)methyl-1H-indole,

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof

7 The (indol-3-yl)-heterocycle derivative of any one of claims 1-6 for use in therapy

8 A pharmaceutical composition comprising an (indol-3-yl)-heterocycle derivative of
10 any one of claims 1-6 in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries

9 Use of an (indol-3-yl)heterocycle derivative of Formula I as defined in claim 1, in the preparation of a medicament for the treatment of pain

15 10 A method of treatment of pain such as peri-operative pain, chronic pain, neuropathic pain, cancer pain and pain and spasticity associated with multiple sclerosis, by administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of an (indol-3-yl)-heterocycle derivative of any one of claims 1-6

DERIVADOS DE (INDOL-3IL)-HETEROCICLO CON AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB1

La presente invención se relaciona con derivados del (indol-3il)-heterociclo, para compuestos farmacéuticos que los incluyen y para el uso de estos derivados de (indol-3il)-heterociclo en terapias, principalmente en el tratamiento del dolor

El tratamiento de dolor está a menudo limitado por los efectos secundarios de las medicinas disponibles actualmente. Para dolor moderado a severo los opioides son ampliamente utilizados. Estos agentes son económicos y efectivos pero sufren de serios efectos secundarios, que potencialmente ponen en peligro la vida especialmente depresión respiratoria y rigidez muscular. Adicionalmente, las dosis de opioides que pueden ser administradas son limitadas por náusea, vómito, constipación, pruritis y retención urinaria, a menudo llevando a que los pacientes decidan recibir cantidades inferiores a las óptimas en vez de experimentar esos efectos secundarios desagradables. Mas aun, estos efectos secundarios a menudo resultan en pacientes que requieren hospitalización prolongada.

Los opioides son altamente adictivos y son considerados drogas en muchos países. En consecuencia hay una demanda por nuevos analgésicos que tengan un perfil de efectos secundarios mejorado en comparación con los productos usados actualmente, en dosis equi-analgésicas.

Se está acumulando evidencia de que los agonistas cannabinoides tienen potencial como analgésicos y agentes antiinflamatorios. Dos tipos de receptores cannabinoides están implicados, el receptor cannabinoide CB1 el cual está localizado principalmente en el sistema nervioso central pero que también es expresado por neuronas periféricas y en una extensión menor en otros tejidos periféricos, y el receptor cannabinoide CB2, el cual está principalmente localizado

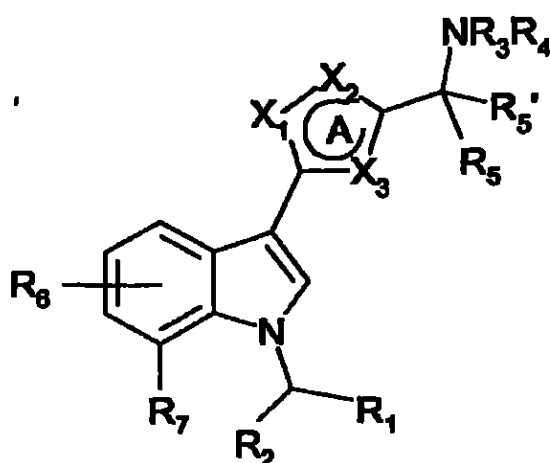
en células inmunes (Howlett, A C et al International Union of Pharmacology XXVII 25 Classification of Cannabinoid Receptors Pharmacol Rev 54, 161-202 2002) Mientras que el receptor CB2 ha sido implicado en modular la respuesta inmune y antiinflamatoria de los cannabinoides, los agonistas de receptores cannabinoides, especialmente aquellos que actúan en el receptor CB1 han sido sugendos como útiles en el tratamiento del dolor (ver Iversen, L and Chapman V Current Opinion in Pharmacology, 2, 50-55, 2002 30 y referencias en ella)

WIN 55,212-2, la sal de mesilato de (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-[(morfolinil)-metil]pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazinil]-(1-naftalenil)metanona fue expuesta en la Patente US 4,939 138 (Sterling Drug Inc) como un agente analgésico El compuesto es el prototipo de aminoalquilindoles (Eissenstat, M A et al J Med Chem 38, 3094- 35 3105, 1995), los cuales son potentes agonistas de receptor cannabinoide CB1 que pueden producir antinocicepción con una eficacia equivalente a la morfina en modelos de animales en dolor agudo dolor por inflamación persistente y dolor neuropático

Los rasgos estructurales claves de los aminoalquilindoles que tienen propiedades cannabimiméticas (Adam J and Cowley, P Expert Opin Ther Patents, 12 1475-1489, 2002) son un sustituto aminoalquil en la posición 1 del moiety de indol, y un sustituyente voluminoso adicional en la posición 3 del anillo del indol tal como se ejemplanza por un grupo aroil en los aminoalquilindoles expuestos en la patente US 4,939,138 (Sterling Drug Inc) y en la mas reciente WO02060447 ((University of Connecticut), o por un grupo-amido sustituido en los compuestos expuestos en WO0158869 (Bristol-Myers Squibb) Recientemente, derivados de 1-(aminoalquil)indol que tienen un anillo de oxadiazol-5-il sustituido en la posición 3 fueron expuestos en WO0236590 (Amrad Operations PTY Ltd) como moduladores de receptores cannabinoides y utiles como agentes analgésicos

Existe una necesidad por agonistas cannabinoides con propiedades mejoradas , tales como mayor solubilidad al agua, para usar como agentes terapéuticos

Para este objetivo la presente invención provee derivados de (indol-3-il)-heterociclo que tienen la Formula general I



Formula I

Donde

A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros Donde X_1 , X_2 y X_3 son seleccionados independientemente de N, O, S y CR,

R es H o $C_{(1-4)}$ alquil, o

R, cuando esta presente en X_2 o X_3 , puede formar conjuntamente con R_3 un anillo de 5 – 8 miembros,

R_1 es un anillo carbocíclico saturado de 5 a 8 miembros, opcionalmente conteniendo un heteroátomo seleccionado de O y S,

R_2 es H, CH_3 o CH_2-CH_3 , o

R_2 esta unido con R_7 para formar una anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, heteroátomo que esta fijado al posición 7 del anillo de indol,

R_3 y R_4 son independientemente H, $C_{(1-4)}$ alquil o $C_{(3-7)}$ cicloalquil los grupos alquil están opcionalmente sustituidos con OH, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquitio, $C_{(1-4)}$ alquilsulfonil, CN o halógeno, o

R_3 conjuntamente con R_4 y el N al cual ellos están pegados forman un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH, $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquiloxi- $C_{(1-4)}$ alquil, o halógeno, o

R_3 junto con R_5 forma un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y que es opcionalmente sustituido con OH, $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquiloxi- $C_{(1-4)}$ alquil, o halógeno, o

R_3 junto con R, cuando esta presente en X_2 o X_3 , forman un anillo de 5-8 miembros,

R_5 es H o $C_{(1-4)}$ alquil, o

R_3 junto con R_3 forma un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH, $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquiloxi- $C_{(1-4)}$ alquil, o halógeno
 R_5 es H o $C_{(1-4)}$ alquil,

R_6 representa 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquiloxi- $C_{(1-4)}$ alquil, CN y halógeno,

R_7 es H, $C_{(1-4)}$ alquil, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, CN o halógeno, o

R_7 es unida conjuntamente con R_2 para formar un anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S heteroátomo que esta pegado a la posición 7 del anillo de indol, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, como agonistas del receptor cannabinoide CB1, el cual puede ser usado en el tratamiento de dolor tal como por ejemplo dolor per-operativo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de cáncer y dolor y espasmodicidad asociada con múltiple esclerosis

El heterociclo A, como se usa en la definición de la Formula I, representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros, el cual contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Esto significa que al menos uno de X_1 , X_2 y X_3 usados para definir el heterociclo A, no puede ser CR. Heterociclos A

representativos son aquellos derivados de tiofeno, furan, triazola, tiazola, tiadiazola, oxazola, oxadiazola y sus isómeros incluyendo isotiazola, isotiadiazola, isoxazola e isoxadiazola. Heterociclos A preferidos son 1,2,4-oxadiazola (X_1 es N, X_2 es O, X_3 es N), 1,2,4-tiadiazola (X_1 es N, X_2 es S, X_3 es N) y tiazola (X_1 es S, X_2 es CR, X_3 es N).

En la definición de la Formula I, R cuando esta presente en X_2 o X_3 puede formar junto con R_3 un anillo que contiene N de 5–8 miembros, para así formar junto con el anillo A un sistema de anillo bicíclico que incluye un anillo que contiene N de 5–8 miembros el cual está fusionado a un anillo A heterocíclico aromático de 5 miembros. Ejemplos de tales sistemas de anillos fusionados son aquellos derivados de 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]isoxazola, 4,5,6,7-tetrahidro-oxazol[5,4-c]pindina, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazol[5,4-c]pindina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazol[5,4-c]azepina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-cd]tiazola y 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]isotiazola.

El término $C_{(1-4)}$ alquil, como es empleado en la definición de la Formula I significa un grupo alquil ramificado o no ramificado que tiene 1–4 átomos de carbono como butil, isobutil, tertian butil, propil, isopropil, etil y metil.

En el término $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquil, tiene el significado que se le dio arriba.

El término halógeno significa F, Cl, BR o I.

El término anillo carbocíclico saturado de 5–8 miembros, como se usa en la definición de R, de la Formula I, representa un anillo de ciclopentil, de ciclohexil, de cicloheptil o de ciclooctil. Tales anillos pueden contener un heteroátomo seleccionado de O y S para formar un anillo heterocíclico saturado tal como tetrahidropiraniil, tetrahidrofuran, tetrahidrotiopiraniil o tetrahidrotienil. Los anillos carbocíclicos preferidos son ciclohexil y tetrahidropiraniil.

En la definición de la Formula I R_2 puede ser unido con R_7 para formar un anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, el cual esta pegado al posición 7 del anillo de indol. En estos (indol-3-il)-sustituido -heterociclos de 5 miembros de la invención el grupo indol-3-il es parte de un sistema de anillo fusionado tríciclo, por ejemplo, un sistema de 2,3-dihidropirrol[3,2-il]quinolina (R_7 y R_2 juntos representan $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), un sistema 2,3-dihidro-pirrol-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina (R_7 y R_2 juntos representan $-\text{O}-\text{CH}_2-$) o un sistema 2,3-dihidro-pirrol[1,2,3-de]-1,4-benzotiazina (R_7 y R_2 juntos representan $-\text{S}-\text{CH}_2-$)

En la definición de la Formula I, R_3 junto con R_4 y el N al cual ellos están pegados pueden formar un anillo de 4-8 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S. Ejemplos de tales anillos son pirrolidina-1-il, pipenna-1-il, azepina-1-il, morfolina-4-il y tiomorfolina-4-il. Son preferidas pirrolidina-1-il, pipendina-1-il y morfolina-4-il.

En la definición de la Formula I R_3 junto con R_5 pueden formar un anillo de 4-8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S. Se entiende que el N al cual esta pegado R_3 y el átomo de carbono al cual R_5 esta pegado son parte del anillo de 4-8 miembros. Ejemplos de tales anillos son pirrolidina-2-il, pipendina-2-il, azepina-2-il, morfolina-3-il y tiomorfolina-3-il.

Hay preferencia por derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos de acuerdo con la Formula I, donde R_2 es H o donde R_2 es unido junto con R_7 para formar un anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, átomo que está pegado a la posición 7 del anillo de indol.

Adicionalmente son preferidos los derivados de (indol-3-il)-heterocíclico de la invención donde R , R_5 , R_5 y R_6 son H.

También son preferidos los derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos de acuerdo a la Formula I donde R₁ es ciclohexil o tetrahidropiranyl

Especialmente prefendo son los derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos de acuerdo a la Formula I donde el heterociclo A es 1,2,4-oxadiazola (X₁ es N, X₂ es O, X₃ es N), 1,2,4-tiazola (X₁ es N, X₂ es S, X₃ es N) o tiazola (X₁ es S, X₂ es CR, X₃ es N)

Derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos especialmente prefendos son

-7-cloro-3-(5-[[N-etil-N-(2-metoxietil)amino]metil]]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

-7-cloro-3-{5-[(pirrolidina-1-il)metil]}-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

-7-cloro-3-(5-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil]]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

-7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino]metil]]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

-7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil]]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

-7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-metoxietil)-N-metilamino]metil]]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

-7-cloro-3-(5-[(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)metil]]-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-1-

(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,

o sales farmacéuticamente aceptables de ellos

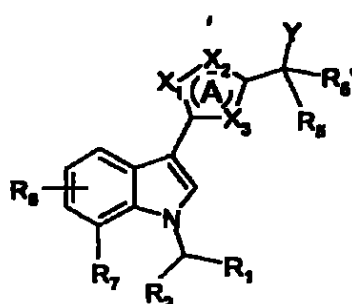
Los derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos de la invención pueden ser preparados por métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general

Los derivados de (indol-3-il)-heterocíclicos de Formula I pueden por ejemplo ser preparados a partir de compuestos de la Formula II donde Y es un grupo saliente, tal como un halógeno o un grupo alquilsulfonato, por desplazamiento nucleofílico

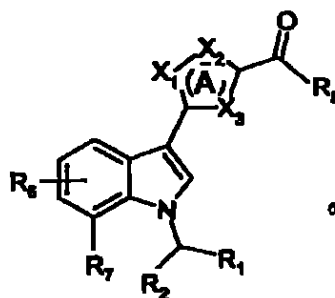
de grupo saliente con un amino de Formula NHR_3R_4 . Compuestos de la Formula II donde Y es un grupo alquilsulfonato pueden ser preparados a partir de compuestos de Formula II donde Y es un hidroxil, por reacción con un haluro de alquilsulfonyl en la presencia de una base tal como trietilamina

(indol-3-il)-heterocíclicos de la Formula I donde R_5 es hidrógeno pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula III por aminación reductora, usando una amina de Formula NHR_3R_4 en la presencia de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio

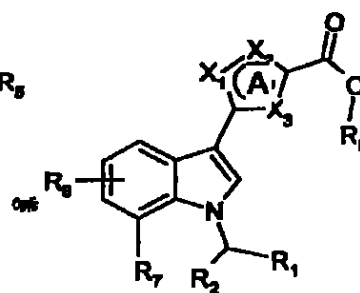
Es bien conocido en el arte que los compuestos de la Formula II donde Y es hidroxil y R_5 es hidrógeno pueden ser inter-convertidos con compuestos de la Formula III por oxidación y reducción usando agentes oxidantes y reductores adecuados, como se describe en Burke D S, Danheiser, R L Handbook of Reagents for Organic Synthesis Oxidising and Reducing Agents (Wiley New York 1999). De la misma manera, compuestos de la Formula II donde Y es hidroxil y R_5 y R_5 son ambos hidrógenos, y compuestos de la Formula III donde R_5 es hidrógeno, pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula IV donde R_6 es hidrógeno o $\text{C}_{(1-4)}$ alquil, por reducción usando agentes reductores adecuados. Compuestos de la Formula II donde Y es hidroxil y R_5 es $\text{C}_{(1-4)}$ alquil pueden ser preparados a partir de compuestos de Formula III por adición nucleofílica, usando un reagente de metal de $\text{C}_{(1-4)}$ alquil tal como un reagente Grignard alquil o alquilitio



Formula II

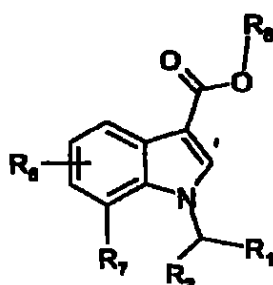


Formula III

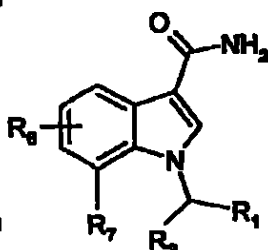


Formula IV

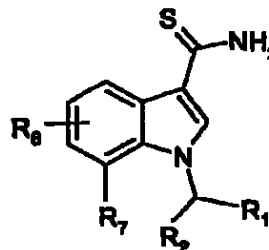
Compuestos de la Formula I, Formula II, Formula III o Formula IV pueden ser preparados de compuestos de Formula V a Formula XII inclusive, usando métodos bien conocidos en el arte para construir anillos heterocíclicos. Tales métodos son descritos en la referencia general Katritzky, A R Comprehensive heterocyclic chemistry (First Edition, Pergamon Press, 1984, ver especialmente el Volumen 4, Parte 3, Anillos de 5 miembros con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno y Volumen 6, Parte 4B, Anillos de 5 miembros con dos o mas átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno)



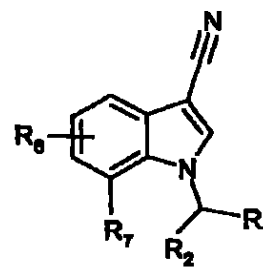
Formula V



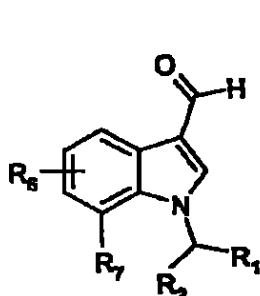
Formula VI



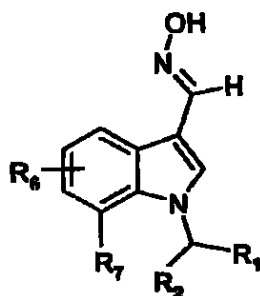
Formula VII



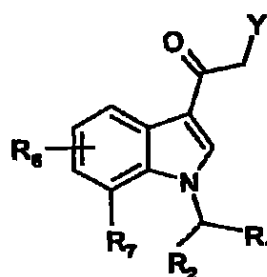
Formula VIII



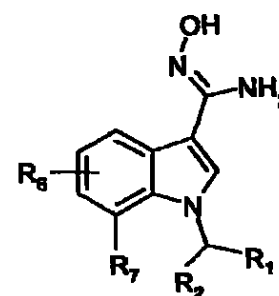
Formula IX



Formula X



Formula XI



Formula XII

Compuestos de la Formula V a la Formula XII inclusive, donde R₁, R₂, R₆, y R₇ tienen los significados previamente definidos y R₈ es H o C₍₁₋₄₎alquil, pueden ser

preparados por procedimientos de la literatura o modificaciones de los procedimientos de la literatura conocidos para aquellos hábiles en el arte

Por ejemplo, compuestos de la Formula VI pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula V, o derivados activados de ellos, por reacción con amoníaco con un solvente adecuado

Compuestos de la Formula VII pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula VI usando reagentes de tionación, tales como pentasulfuro fosforoso o reagente de Lawesson. Alternativamente compuestos de la Formula VII pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula VIII por reacción con tiocetamida en un solvente tal como dimetilformamida. Compuestos de la Formula VII pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula VI por deshidratación, por ejemplo usando anhídrido trifluoroacético en la presencia de una base tal como trietilamina.

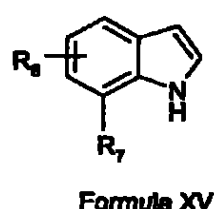
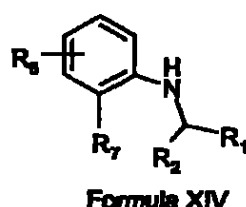
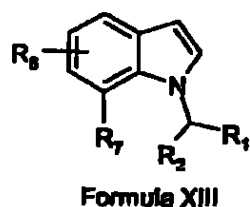
Compuestos de la Formula X pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula IX por reacción con hidroxilamina en un solventes adecuado.

Compuestos de la Formula XI donde Y es NH_2 pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula V, o derivados activados de ellos, por reacción con anión de cianida para formar un oxoacetonitrilo seguido de reducción del nitrilo a una amina primaria usando un agente reductor, tal como gas de hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como paladio o carbón vegetal.

Compuestos de la Formula XII pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula VIII por reacción con hidroxilamina en un solvente adecuado.

Compuestos de la Formula V y compuestos de la Formula XI pueden ser preparados por acilación de compuestos de Formula XIII. Por ejemplo compuestos de la Formula V donde R_5 es hidrógeno pueden ser preparados por acilación de compuestos de la Formula XIII usando anhídrido trifluoroacético en un solvente tal como dimetilformamida, seguido por hidrólisis usando una solución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura elevada. Compuestos de la Formula XI donde 'Y es cloro puede ser preparado por acilación de compuestos de la Formula XIII usando cloruro de cloroacetil, en la presencia de una base tal como piridina. Compuestos de la Formula IX pueden ser preparados de compuestos de la Formula XIII por formilación por ejemplo usando una reacción de Vilsmeier (Para una revisión ver Jutz Adv Org Chem 9 pt 1,227-342 1976)

Alternativamente compuestos de la Formula V pueden ser preparados de compuestos de Formula XIV usando procedimientos descritos por Wijngaarden et al (J Med Chem 36, 3693- 3699, 1993) or Hwu et al (J Org Chem 59, 1577-1582, 1994) o modificaciones de estos procedimientos



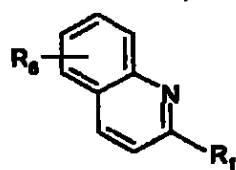
Compuestos de la Formula XIII pueden ser preparados por procedimientos de la literatura o modificación de los procedimientos de la literatura conocidos a persona con habilidad en el arte. Por ejemplo, compuestos de la Formula XIII pueden ser preparados por alquilación de compuestos de la Formula XV, mediante tratamiento con una base tal como hidruro de sodio, seguido de una reacción con un agente

alquilante R_1R_2CHY , donde Y es un grupo saliente tal como un halógeno o grupo alquilsulfonato. Compuestos de la Formula XV pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, preparados por procedimientos de la literatura o modificación de los procedimientos de la literatura conocidos a persona con habilidad en el arte.

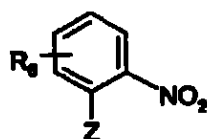
Alternativamente, compuestos de la Formula XIII pueden ser preparados a partir de compuesto de la Formula XIV usando una síntesis de Indol de Fisher o modificaciones de ella (Chem Rev 69, 227-250, 1969).

Compuestos de la Formula XIV pueden ser preparados por procedimientos de la literatura o modificación de los procedimientos de la literatura conocidos a persona con habilidad en el arte. Por ejemplo compuestos de la Formula XIV donde R_2 está unido con R_7 para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros puede ser preparado a partir de compuestos de la Formula XVI por reducción, usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio en la presencia de un catalizador tal como cloruro de níquel (II). Compuestos de la Formula XVI pueden ser por ejemplo preparados por reacciones de acoplamiento, tal como una reacción de 2-cloroquinolina con un reagente Grignard, en la presencia de un catalizador de níquel (II).

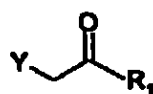
Compuestos de la Formula XIV donde R_2 está unido conjuntamente con R_7 para formar un anillo de 6 miembros que contiene oxígeno o azufre puede ser preparado por reacción de un compuesto de la Formula XVII donde Z es OH o SH, con un compuesto de la Formula XVIII, donde Y es un grupo saliente, para formar un éter o tioéter, seguido por una reducción del grupo nitro a una amina y ciclización reductiva. La reducción y ciclización pueden ser por ejemplo realizadas usando gas de hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como paladio o carbón vegetal.



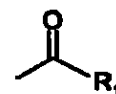
Formula XVI



Formula XVII



Formula XVIII

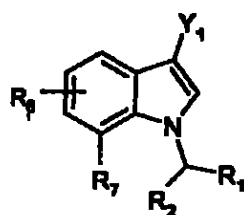


Formula XIX

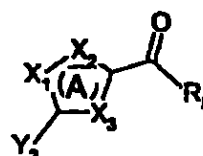
Compuestos de la Formula XVII y compuestos de la Formula XVIII pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, preparados por procedimientos de la literatura o modificación de los procedimientos de la literatura conocidos a persona con habilidad en el arte. Por ejemplo, compuestos de la Formula XVIII donde Y es bromo pueden ser preparados a partir de compuestos de la Formula XIX usando un agente bromonizante tal como bromo en un solvente como metano.

Compuestos de la Formula I, Formula II, Formula III o Formula IV pueden ser alternativamente preparados a partir de compuestos de la Formula XX usando reacciones de acoplamiento catalizadas con metal, como se describe en la referencia general Hegedus, L S Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules (Second Edition, University Science Sausalito 1999).

Por ejemplo, compuestos de la Formula III pueden ser preparados por la reacción de compuestos de la Formula XX donde Y₁ es halógeno con compuestos de la Formula XXI, donde Y₂ es un ácido bórico o un éster de ácido bórico, usando la reacción de Suzuki (Chem Rev 95, 2475-2483, 1995) o modificaciones de ella.



Formula XX



Formula XXI

Compuestos de la Formula XX y compuestos de la Formula XXI pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, preparados por procedimientos de la literatura o modificación de los procedimientos de la literatura conocidos a persona con habilidad en el arte. Por ejemplo, compuestos de la Formula XXX donde Y₁ es bromo pueden ser preparados por brominación de un compuestos de Formula XIII usando bromo en un solvente tal como dimetilformamida.

Será apreciado por aquellas personas con habilidad en el arte que el nitrógeno indol puede ser temporalmente protegido durante las transformaciones descintas amba usando un agente protector, tal como un grupo anisufonil, para ser desprotegido y alquilado en una etapa mas tardía en la síntesis. Será apreciado adicionalmente que tales grupos protectores pueden ser usados para modificar la estabilidad de los intermedios y la reactividad de los anillos de indol hacia los electrofilos. Grupos protectores adecuados son descritos en Kocienski, P J Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, New York 1994.

La persona hábil apreciará de la misma manera que varios de los derivados de (indol-3-il)-heterociclo de la Formula I pueden ser obtenidos por reacciones de conversión apropiadas de grupos funcionales correspondientes a ciertos sustituyentes R₃-R₇. Por ejemplo, compuestos de la Formula I donde R₃ y R₄ es un grupo alquil, cíclico o ramificado, C1 a C6 lineal opcionalmente sustituido con hidroxil, (C₁₋₄)alquiloxi, (C₁₋₄)alquilo, (C₁₋₄)-alquilsulfonil o ciano, pueden ser preparados por la reacción de un compuestos de Formula I donde R₃ o R₄ es hidrógeno con un C1 a C6 alquil haluro o un C1 funcionalizado a C6 alquil haluro en la presencia de una base tal como carbonato de potasio.

Los derivados de (indol-3-il)-heterociclo de la Formula I y sus sales pueden contener al menos un centro de quiralidad, y existen en consecuencia como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. La presente

invención incluye los estereoisómeros antes mencionados dentro de su alcance y cada uno de los enantiómeros R y S individuales de los compuestos de la Fórmula I sus sales, sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos del 5 % , preferiblemente menos del 2 %, en particular menos del 1.5 de otros enantiómeros, y mezclas de tales enantiómeros en cualquier proporción incluyendo las mezclas racémicas que contienen sustancialmente iguales cantidades de los dos enantiómeros

Métodos para síntesis asimétrica o separación quiral mediante el cual los estereoisómeros puros son obtenidos son bien conocidos en el arte, por ejemplo síntesis con inducción quiral o partiendo de sustratos quirales disponibles comercialmente, o separación de estereoisómeros, por ejemplo usando cromatografía sobre medio quiral o por cristalización con un contraión quiral

Sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas mediante el tratamiento de una base libre de un compuesto de Fórmula I con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfónico y ácido sulfónico o un ácido orgánico tales como ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético y ácido metano sulfónico

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solubles o solubles en solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. En general, las formas solubles son consideradas equivalentes a las formas no solubles para los propósitos de la invención.

La presente invención provee adicionalmente composiciones farmacéuticas que incluyen derivados de (indol-3-il)-heterociclo de acuerdo con la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, mezclados con auxiliares farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente con otros agentes terapéuticos

El término "aceptable" significa que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no, son dañinos para los receptores de ellos. Las composiciones incluyen por ejemplo, aquellas adecuadas para administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, epidural, intratecal, intramuscular, transdérmica pulmonar, local o rectal y similares, todas en formas de dosificación unitarias para su administración. Una ruta preferida de administración es la ruta intravenosa.

Para administración oral, el ingrediente activo puede estar presente en unidades discretas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, suspensiones y similares. Para administración parenteral, la composición farmacéutica de la invención puede ser presentada en contenedores de dosis única o múltiple, por ejemplo, líquidos de inyección en cantidades predeterminadas, por ejemplo en viales y ampoyetas, y pueden ser también almacenadas en una condición seca congelada (liofilizada) que requiere solo la adición de un vehículo estéril por ejemplo agua, antes de usarse.

Mezclado con auxiliares farmacéuticos aceptables, por ejemplo como se describe en la referencia estándar, Gennaro, A R et al., Remington The Science and Practice of Pharmacy (20th Edition Lippincott Williams & Wilkins 2000 ver especialmente la Parte 5 Pharmaceutical Manufacturing), el agente activo puede ser comprimido dentro de unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas o ser procesada en cápsulas, supositorios o parches. Por medio de líquidos farmacéuticamente aceptables el agente activo puede ser aplicado como una composición fluida, es decir una preparación de inyección, en la forma de una solución, suspensión, emulsión o como un spray por ejemplo un spray nasal.

Para hacer unidades de dosificación sólidas, el uso de aditivos convencionales tales como llenantes, colorantes, ligantes poliméricos y similares es contemplado. En general cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la

función de los compuestos activos puede ser usado Vehículos aceptables con los cuales el agente activo de la invención puede ser administrado como una composición sólida incluyen derivados de lactosa, almidón y celulosa y similares o mezclas de ellos, usados en cantidades adecuadas Para administración parenteral , suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles pueden ser usadas, que contienen agentes dispersantes farmacéuticamente aceptables o agente humedecedores tales como propileno glicol y butileno glicol

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describió aquí antes, en combinación con un material de empaque adecuado para tal composición, tal material de empaque incluye instrucciones de uso para el empleo de la composición como se describió aquí antes

Los derivados de (indol-3-il)-heterociclo de la invención se han encontrado ser agonistas del receptor CB1, como se determinó en una prueba de reportero de CB1 humano usando células de CHO Métodos para determinar la fijación del receptor así como la actividad biológica in-vitro de los receptor cannabinoides moduladores son bien conocidos en el arte En general, el receptor expresado es puesto en contacto con el compuesto a ser ensayado y la fijación o estimulación o inhibición de una respuesta funcional es medida

Para medir una respuesta funcional DNA aislado que codifica el gen del receptor CB1, preferiblemente el receptor humano, es expresado en células anfitrionas adecuadas Tales células podría la célula de ovario de Hamster Chino, pero otras células son también adecuadas Preferiblemente las células son de origen mamífero

Métodos para construir líneas de células que expresan CB1 recombinado son bien conocidos en el arte (Sambrook et al , Molecular Cloning a Laboratory Manual

ColetoSpring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor ultima edición) La expresión de los receptores es lograda mediante la expresión del DNA que codifica la proteína deseada. Técnicas para la ligazón de secuencias adicionales y construcción de sistemas de expresión adecuados son todas, por ahora bien conocidas en el arte. Porciones de todos los DNA que codifican la proteína deseada pueden ser contruidos sintéticamente usando técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para incluir sitios de restricción para facilitar la ligazón. Elementos de control adecuados para la transcripción y traducción de la secuencia codificada incluida pueden ser provistos a las secuencias codificantes de DNA. Como es bien conocido, ahora están disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una variedad de huéspedes, incluyendo huéspedes prokarióticos tales como bacterias y huéspedes eukarióticos tales como levadura, células de plantas, células de mamíferos, células de aves y similares.

Las células que expresan el receptor son luego puestas en contacto con el compuesto de prueba para observar fijación, o estimulación o inhibición de una respuesta funcional.

Alternativamente membranas de células aisladas que contienen expresado el receptor CB1 (CB2) pueden ser usadas para medir la fijación del compuesto.

Para la medición de fijación de compuestos marcados radioactiva o fluorescentemente pueden ser usados. La sonda de cannabinoide radiomarcada mas ampliamente usada es [^3H]CP55940, la cual tiene aproximadamente igual afinidad por los sitios de fijación de CB1 y CB2.

Otra prueba involucra separación de los compuestos agonistas cannabinoides CB1 mediante la determinación de la respuesta del segundo mensajero, tal como por ejemplo medición de cambios mediados por el receptor en trayectorias cAMP.

o MAPkinasa. Así, tal método involucra la expresión del receptor CB1 sobre la superficie de una célula anfitrión y exponer la célula al compuesto de prueba. La respuesta del segundo mensajero es luego medida. El nivel del segundo mensajero será reducida o incrementada, dependiendo del efecto del compuesto de prueba sobre la fijación al receptor.

Adicionalmente a la medición directa de por ejemplo niveles de cAMP en la células expuesta, las células pueden ser usadas las cuales adicionalmente a transfección con el receptor que codifica DNA son también transfectadas con un segundo DNA que codifica un gen reportero, la expresión del cual se correlaciona con la activación del receptor. En general, la expresión del gen reportero podría ser controlada mediante cualquier elemento de respuesta que reaccione a los niveles cambiantes del segundo mensajero. Genes reportero adecuados son por ejemplo proteína LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y fluorescencia verde. Los principios de tales pruebas de transactivación son bien conocidos en el arte y son descritos en por ejemplo Stratowa, Ch. Himmler, A. and Czerni- lofsky A. P., Curr Opin Biotechnol 6, 574 (1995). Para seleccionar compuestos agonistas activos en el receptor CB1 el valor EC_{50} debe ser $< 10^{-5}$ M, preferiblemente $< 10^{-7}$ M.

Los compuestos pueden ser usados como agentes analgésicos en el tratamiento de dolor tal como por ejemplo dolor peri-operativo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de cáncer y dolor y espasmodicidad asociada con multiple esclerosis.

Los agonistas cannabinoides de la invención serían también potencialmente útiles en el tratamiento de otros desordenes incluyendo múltiple esclerosis, espasmos, inflamación, glaucoma, náusea y vómito, pérdida de apetito, perturbaciones del sueño, desordenés respiratorios, alergias, epilepsia, migraña, desordenes

cardiovasculares, desórdenes neurodegenerativos ansiedad, lesiones cerebrales traumáticas y derrame

Los compuestos podrían también ser usadas en conjunto con otras drogas, por ejemplo drogas analgésicas tales como opioides y drogas anti-inflamatorias no-esteroidales (NSAIDs) Incluyendo inhibidores selectivos de COX-2

Los compuestos de la invención pueden ser administrados a humanos en una cantidad suficiente y por una suficiente cantidad de tiempo para aliviar los síntomas Ilustrativamente, los niveles de dosificación para humanos pueden estar en el rango de 0.001 – 50 mg por kg de peso preferiblemente en una dosis de 0.01 – 20 mg por kg de peso

La invención es ahora ilustrada por los siguientes ejemplos

Métodos Generales

Las reacciones de microondas fueron realizadas usando un Emrys Optimizer™ (Química Personal) a menos que se indique de otra manera Cromatografía flash de columna fue realizada sobre gel de sílice Cromatografía de líquido de alta presión semi-preparativa (semi-prep HPLC) fue realizada usando los métodos reseñados abajo

Método (i) Agilent CombiHT (SB-C18 5 μ m) 30 mm X 100 mm, 5 –95% acetonitrilo-agua sobre un gradiente de 9 minutos, 25 ml/min, 0.1 % amortiguadora de ácido trifluoroacético, detección por UV a 254 nm

Método (ii) Waters Xterra (RP18, 5 μ m) 30 mm X 100 mm, 10 – 100% acetonitrilo-agua sobre un gradiente de 25 minutos 30 ml/min, 0.1 % amortiguadora de ácido trifluoroacético, detección por UV a 254 nm

¹ H NMR constantes de acoplamiento son dadas en Hz

Ejemplo 1**Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-3-[5-[(dimetilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-7-metoxi-1H-indol**

Una solución de 7-metoxiindol (45.0 g, 306 mmol) en dimetilformamida (360 ml) fue enfriada a 5 °C bajo nitrógeno y anhídrido trifluoroacético (60.5 ml, 433 mmol) fue adicionado durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los 10 °C. La mezcla fue agitada a 5 – 10 °C durante 2 horas, luego vertida en agua (1600 ml). La suspensión resultante fue agitada durante 15 minutos y el precipitado 7-metoxi-3-[(trifluorometil)carbonil]-1H-indol fue filtrado, lavando con agua para neutralizarlo.

El sólido empapado fue suspendido en hidróxido de sodio acuoso 4 M (1700 ml) y calentado hasta reflujo con agitación durante 3 horas. La mezcla fue enfriada y lavada con éter dietílico (2 X 400 ml). La fase acuosa fue luego acidificada a pH 1 usando ácido clorhídrico 5M y el precipitado fin resultante fue filtrado, lavado con agua para neutralizarlo y secado para conseguir ácido 7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico como un sólido rosado (42.7 g).

A una solución de ácido 7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (42.7 g, 224 mmol) en dimetilformamida (1250 ml) a 10 °C bajo nitrógeno le fue adicionado hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 23.0 g, 575 mmol) en porciones durante 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de los 15 °C. El baño frío fue removido y la suspensión agitada durante 90 minutos. Bromuro de ciclohexilmetil (64.7 ml, 464 mmol) fue adicionado. La mezcla fue calentada a 60 °C con agitación durante 3 horas. La mezcla fue enfriada a 10 °C y vertida en agua (3600 ml). La emulsión fue lavada con éter dietílico (3 X 500 ml). La fase acuosa fue acidificada a pH 1 usando ácido clorhídrico 5 M y el precipitado filtrado, lavado con agua para neutralizarlo y secado para obtener ácido 1-(ciclo-hexil)metil-7 metoxi-1H-indol-3-carboxílico (55 g) como un sólido blanco. Cloruro de oxalil (12.4 g, 97.4 mmol) fue adicionado por goteo a una mezcla ácido de 1-(ciclo-

hexil)metil-7 metoxi-1H-indol-3-carboxílico (7.0 g, 24.4 mmol) y diclorometano (150 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Diclorometano y el cloruro de oxalil en exceso fueron removidos por evaporación y el residuo obtenido fue mezclado con diclorometano (150 ml). Gas de amoníaco fue burbujeado dentro de la mezcla resultante durante 30 minutos bajo un baño de enfriamiento con hielo. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo*, luego el sólido obtenido fue triturado secuencialmente con ácido clorhídrico 0.5 M, solución acuosa al 5% de carbonato de sodio y agua, y secado bajo presión reducida para obtener amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (5.1 g) como un sólido carnalito.

Anhídrido trifluoroacético (12.0 g, 57.1 mmol) fue adicionado por goteo a una mezcla de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (4.1 g, 14.3 mmol), trietilamina (11.6 g, 115 mmol), y 1,4-dioxano (250 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Agua (30 ml) fue adicionada y la mezcla resultante fue concentrada *in vacuo*. Agua (300 ml) fue adicionada al residuo obtenido, y la mezcla fue extraída con diclorometano (4 X 300 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con solución acuosa al 5 % de carbonato de hidrógeno de sodio y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 10 % (v/v) acetato de etil en n-heptano para obtener 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo como un sólido cristalino (2.48 g).

Clorhidrato de Hidroxilamina (966 mg, 13.9 mmol) fue adicionado a una mezcla de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo (2.48 g, 9.24 mmol), trietilamina (1.41 g, 13.9 mmol), y etanol (50 ml), luego la mezcla resultante fue agitada en reflujo durante 20 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue mezclado con agua (150 ml) ajustado a un pH de 10 por la adición de solución acuosa de hidróxido de sodio y extraída con diclorometano (4 x 100 ml). Las capas orgánicas fueron

combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con 10 % (v/v) acetona en diclorometano para dar 1-(ciclohexil)metil-N-hidroxi-7-metoxi-1H-indol-3-carboxamida (940 mg)

Tamices moleculares (4 Å, pulverizados, 200mg) fueron adicionados a una suspensión de 1-(ciclohexil)metil-N-hidroxi-7-metoxi-1H-indol-3-carboxamida (250 mg, 0.829 mmol) en tetrahidrofuran (6 ml) bajo nitrógeno, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite, 36 mg, 0.900 mmol) fue adicionado, luego la mezcla resultante fue agitada a 60 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y metil éster de N,N-dimetilglicina (194 mg, 1.66 mmol) fue adicionado a la mezcla. La mezcla fue agitada a temperatura de reflujo durante 3 horas y concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue mezclado con diclorometano (200 ml), lavado con solución acuosa de carbonato de sodio, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *in vacuo*. El aceite obtenido fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0.6 % (v/v) metanol en diclorometano para obtener un aceite. Este aceite fue disuelto en isopropanol (3 ml), luego cloruro de hidrógeno (solución 1M en éter dietílico, 3 ml) fue adicionado a la solución. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título (clorhidrato de 1) (66 mg)

¹H NMR ((400MHz, CD₃OD) δ 0.96-1.30 (5H, m), 1.52-1.94 (6H, m), 3.13 (6H, s), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, d, J 6.8), 4.83 (2H, s), 6.81 (1H, d, J 8.0), 7.13 (1H, dd, J 8.0, 8.0), 7.71 (1H, d, J 8.0), 7.85 (1H, s). ESI-MS m/z 369.2 [M+H]⁺

Ejemplo 2

El método del ejemplo 1 fue usado además para preparar los siguientes compuestos usando alternativamente ésteres amino ácido sintéticos o comercialmente disponible en vez de metil éster de N,N-dimetilglicina

Métodos para la síntesis de intermedios de ésteres amino ácido

Método A

Bromoacetato de bencil (500 mg, 2.18 mmol) fue adicionado a una mezcla de pirrolidina (171 mg, 2.40 mmol) y carbonato de sodio (254 mg, 2.40 mmol) en tetrahidrofuran (7 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, luego concentrada *in vacuo*. El residuo fue mezclado con agua (200 ml) y extraído con diclorometano (3 X 100 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo*. Purificación mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 0–10 % (v/v) metanol en diclorometano obtuvo 1 de bencil de ácido pirrolidina-1-il acético (230 mg, 1.05 mmol).

Método B

Bromoacetato de Metil (199 µl, 2.10 mmol) fue adicionado a una muestra de (S)-2-metoximetil pirrolidina (268 µl, 2.17 mmol), carbonato de potasio (319 mg, 2.31 mmol) y yoduro de sodio (315 mg, 2.10 mmol) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla fue sometida a irradiación de microondas durante 5 minutos a 160 °C, luego repartida entre diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y concentrada *in vacuo*. Purificación mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 0–10 % (v/v) metanol en diclorometano obtuvo metil éster del ácido (S)-(2-metoximetil-pirrolidina-1-il) acético (230 mg, 1.05 mmol).

Método C

A una solución de ácido sulfúrico (3.5 ml, 65.3 mmol) en metanol (45 ml) fue adicionado D-prolina (10.0 g, 86.9 mmol). La mezcla fue reflujaada con agitación durante 18 horas. La solución fue luego enfriada a 0 °C y neutralizada mediante la adición de solución acuosa de carbonato de sodio (2.5 M, 10 ml). Formaldehído

(solución al 37 % en agua, 11 ml, 136 mmol) fue adicionado y la mezcla agitada a 0 °C durante 15 minutos. Borohidruro de sodio (1.6 g, 42.3 mmol) fue adicionado a 0 °C y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado fue filtrado y el filtrado fue repartido entre diclorometano y agua. La capa acuosa aislada fue ajustada a un pH de 10 usando carbonato de sodio sólido y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y extraídas con diclorometano y concentradas *in vacuo* para obtener metil éster del ácido (R)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico crudo (13.13 g).

Una porción del producto crudo (5.0 g) fue purificada por cromatografía flash de columna eluyendo con 0-2.5 (v/v) metanol en diclorometano para obtener metil éster del ácido (R)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico (1.30 g).

2A Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-3-{5-[(pirrolidina-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del ejemplo 1 usando éster bencil del ácido pirrolidina-1-il acético, preparado de acuerdo al Método A. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.31 (5H, m), 1.54-1.94 (6H, m), 2.10-2.24 (4H, m), 3.46-3.74 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, d, J 7.2), 4.86 (2H, s), 6.81 (1H, d, J 8.0), 7.14 (1H, dd, J 8.0, 8.0), 7.70 (1H, d, J 8.0), 7.84 (1H, s). ESI-MS m/z 395.2 [M+H]⁺.

2B Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-3-{5-[(N-etil-N-isopropilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido (N-etil-N-isopropilamino)acético, el cual fue preparado de acuerdo al Método A usando bromoacetato de metil y N-etil isopropilamina. ESI-MS m/z 411.1 [M+H]⁺.

2C Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-([bis-(2-metoxietil)amino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido [bis-(2-metoxietil)amino)acético, el cual fue preparado de acuerdo al Método A usando bromoacetato de metil y bis-(2-metoxietil)amina EsIMS m/z 457 5 [M+H]⁺

2D Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-3-[5-[1-(dimetilamino)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido 2-dimetilamino propiónico, el cual fue preparado de acuerdo al Método A usando metil-2-bromopropionato y dimetilamina EsIMS m/z 383 0 [M+H]⁺

2E Clorhidrato de (S)-1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-[(2-metoximetil)pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido (S)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)acético el cual fue preparado de acuerdo al Método B EsIMS m/z 439 3 [M+H]⁺

2F Clorhidrato de (R)-1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-[(2-metoximetil)pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido (R)-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)acético, el cual fue preparado de acuerdo al Método B usando (R)-2-metoxi-metil pirrolidina

EsIMS m/z 439 1 [M+H]⁺ $[\alpha]_D^{22} + 21.6^\circ$ (c=0.8 mg/ml en cloroformo)

2G Clorhidrato de (R)-1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-(1-metilpirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido (R)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico, el cual fue preparado de acuerdo al Método C

EsIMS m/z 395.0 [M+H]⁺ [α]_D²² + 50.1° (c= 1.70 mg/ml en cloroformo)

2H Clorhidrato de (S)-1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-(1-metilpirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando metil éster del ácido (S)-1-metilpirrolidina-2-carboxílico, el cual fue preparado de acuerdo al Método C usando L-prolina en vez de D-prolina

EsIMS m/z 395.0 [M+H]⁺ [α]_D²² -51.7° (c= 1.35 mg/ml en cloroformo)

2I Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-(1-metilpipendin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del ejemplo 1, usando etil 1-metil pipercolinato en vez de metil éster de N N-dimetilglicina

EsIMS m/z 409.3 [M+H]⁺

Ejemplo 3

Clorhidrato de 1-(Ciclohexil)metil-3-[(5-aminometil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-7-metoxi-1H-indol

Tamices moleculares (4 A pulvenzados, 300 mg) fueron adicionados a una suspensión de 1-(ciclo-hexil)metil-N-hidroxi-7-metoxi-1-H-indol-3-carboxamida (500 mg, 1.66 mmol) en tetrahidrofuran (10 ml), y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 100 mg, 2.55 mmol) fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a 65 °C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y éster N-Boc-glicina N-hidroxisuccinimida (871 mg, 3.32 mmol) fue adicionado a la mezcla. La mezcla resultante fue calentada hasta reflujo con agitación durante 2 horas, luego enfriada a temperatura ambiente. Solución acuosa de hidróxido de sodio (4 M, 5 ml) fue adicionada y la mezcla resultante fue

agitada durante 14 horas. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo* luego el residuo obtenido fue mezclado con agua (200 ml). La mezcla resultante fue extraída con diclorometano (4 X 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada *in vacuo*. El aceite obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 0.4 % (v/v) metanol en diclorometano para obtener éster de *tert* butil del ácido ({3-[1-(ciclohexil)-metil-7-metoxi-1H-indol-3-il][1,2,4]oxadiazol-5-il}metil)carbámico (125 mg).

Una mezcla de metil éster del ácido ({3-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il][1,2,4]oxadiazol-5-il}metil)carbámico (110 mg, 0.25 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml) fue agitado a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción fue cuidadosamente vertida dentro de una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (200 ml) y la mezcla resultante fue extraída con diclorometano (4 X 200 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, luego lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada *in vacuo*. El aceite obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 1.5 % (v/v) metanol en diclorometano para obtener la base libre del compuesto del título como un aceite amarillo. Este aceite fue disuelto en éter dietílico y luego cloruro de hidrógeno (solución 1 M en éter dietílico, 3 ml) fue adicionado a la solución. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como clorhidrato de 1.1 (71 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.98-1.29 (5H, m), 1.52-1.78 (5H, m), 1.79-1.94 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.31 (2H, d, J 7.2), 4.55 (2H, s), 6.81 (1H, d, J 7.6), 7.14 (1H, dd, J 7.6, 8.0), 7.72 (1H, d, J 8.0), 7.83 (1H, s). ESI/MS m/z 341.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-{5-[(dimetilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-7-fluor-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del ejemplo 1 usando 7-fluorindol en vez de 7-metoxilindol ESI/MS m/z 357 3 $[M+H]^+$ 247 4

Ejemplo 5

Clorhidrato de 7-cloro-1-(ciclohexil)metil-3-(5-[(dimetilamino)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del ejemplo 1 usando 7-cloroindol en vez de 7-metoxilindol ESI/MS m/z 375 1, 373 1 $[M+H]^+$

Ejemplo 6

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(5-[(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)metil]-[1,2,4]triazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol

Gas de hidrocloreuro fue burbujeado, durante 30 minutos, a través de una solución enfriada (0 °C) de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbonitrilo (preparada como se describió en el ejemplo 1, 3.15 g, 11 mmol) en metanol (200 ml). La mezcla resultante fue dejada en reposo durante 72 horas antes de ser concentrada, en dos tercios *in vacuo*. Cristalización del producto fue lograda con la adición de éter dietílico, y el sólido resultante fue recogido vía filtración para obtener clorhidrato de metil éster del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboximídico (3.82 g).

Clorhidrato de metil éster del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboximídico (0.10 g, 0.297 mmol), hidrato de hidrazina (0.289 ml, 5.94 mmol) cloruro de aluminio (39.6 mg, 0.297 mmol) y tolueno (18 ml) fueron combinados y la mezcla fue sometida a irradiación de microondas durante 60 minutos a 120 °C. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo*, re-disuelta en tolueno y concentrada *in vacuo* dos veces más. El residuo obtenido fue suspendido en una mezcla de tolueno/acetonitrilo (12/1) (19.5 ml) y cloroacetilcloruro (0.118 ml, 1.49 mmol) adicionado, antes de que la mezcla fuera sometida a irradiación de microondas durante 12 minutos a 120 °C. La mezcla resultante fue concentrada *in*

vacuo y re-disuelta en acetonitrilo (3 ml) N-(2-metoxietil)isopropilamina (0 068 ml 0 446 mmol), carbonato de potasio (45 2 mg, 0 327 mmol) y yoduro de sodio (44 mg, 0 297 mmol), fue adicionado y la mezcla fue sometida a irradiación de microondas durante 5 minutos a 160 °C antes de ser dejada en reposo por 72 horas y luego concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 2 5 - 5 % (v/v) metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título como clorhidrato de 1 1 (46 mg)

¹H NMR (400 MHz CD₃OD) 0 95-1 12 (2H, m), 1 13-1 24 (3H m) 1 50 (6H s (br)), 1 55-1 73 (5H, m), 1 79-1 93 (1H, m), 3 34-3 50 (5H, m), 3 70-3 99 (6H, m) 4 24 (2H, d, J 6 4), 4 67 (2H, s (br)), 6 70 (1H, d, J 7 7) 7 16 (1H t J 7 7), 7 95 (1 H d J 7 7), 8 02 (1 H, s (br)), ESI/MS m/z 440 3 [M+H]⁺

Ejemplo 7

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-{5-[(dietilamino)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il}-7-metoxi-1H-indol

A una suspensión de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-metoxilindol como se describió en el Ejemplo 1, 4 0 g 14 mmol) en tetrahidrofuran (120 ml) fue adicionado cloruro de clorocarbonilsulfenil (2 4 ml, 28 4 mmol) y la mezcla de la reacción fue calentada a reflujo durante 15 minutos y se le dejó enfriarse. El solvente y el reagente en exceso fueron luego removidos *in vacuo* para dejar 5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol)-[1,3,4]-oxatiazol-2-uno (5 2 g, 14 4 mmol) como un sólido rosado.

A una suspensión de 5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol)-[1,3,4]-oxatiazol-2-uno (1 0 g, 2 77 mmol) en m-xileno (15 ml) fue adicionada etilcianoformato (2 74 ml 27 7 mmol) y la reacción sometida a irradiación de microondas a 160 °C durante 10 minutos empleando Emrys™ Optimizer EXP. La reacción fue repetida tres veces a la misma escala, combinada y purificada por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 -50 % (v/v) diclorometano en heptano para obtener éster

de etil del ácido 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazola-5-carboxílico (4.38 g, 11 mmol) como un sólido blanco

A una solución enfriada (baño de hielo/metanol) de éster de etil del ácido 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazola-5-carboxílico (4.0 g, 10 mmol) en tetrahidrofuran (80 ml) y metanol (80 ml) fue adicionada borohidruro de sodio en porciones. La reacción fue agitada por 20 minutos adicionales y luego apagada con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). El metanol y tetrahidrofuran fueron removidos *in vacuo* y diclorometano (200 ml) y ácido clorhídrico 2 M (50 ml) fueron adicionados. Los orgánicos fueron separados y lavados con salmuera (50 ml), secados sobre sulfato de magnesio y el solvente removido *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 50 % (v/v) éter dietílico en heptano para dar 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (3.15 g, 8.8 mmol) como un sólido rosado claro.

A una solución enfriada (baño de hielo/metanol) de 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (2.3 g, 6.4 mmol) en diclorometano (150 ml) fue adicionado cloruro de metanosulfonilo (0.595 ml, 7.68 mmol) y trietilamina (1.16 ml, 8.32 mmol) secuencialmente. La reacción se agitó durante 10 minutos y luego fue vertida en un embudo de separación. Los orgánicos fueron lavados con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 X 100 ml), salmuera (100 ml) secada sobre sulfato de magnesio y el solvente removido *in vacuo* para obtener 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1-H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylmetil éster del ácido metasulfónico (2.9 g, 6.7 mmol) el cual fue usado sin purificación adicional.

A una solución de 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1-H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylmetil éster del ácido metasulfónico (93 mg, 0.2 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml) fue adicionado dietilamina (0.22 ml, 2.13 mmol) y la reacción sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La reacción fue vertida dentro de un embudo de separación y diluida con diclorometano (40 ml). Los

orgánicos combinados fueron lavados con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 X 200 ml), salmuera (2 X 20 ml), secada sobre sulfato de magnesio y el solvente removido *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (54 mg, 0.13 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 2 M, 10 ml, 20 mmol) fue adicionado. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un clorhidrato.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.95-1.12 (2H, m), 1.16-1.27 (3H, m), 1.45 (6H, t, J7), 1.55-1.63 (2H, m), 1.63-1.8 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.3 (2H, d, J7), 4.96 (2H, s), 6.79 (1H, d, J8), 7.13 (1H, t, J8), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, JS), ESIMS m/z 413.1 [M+H]⁺

Ejemplo 8

El método del Ejemplo 7 fue usado además para preparar los siguientes compuestos

8A Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-([bis-(2-metoxietil)amino]metil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando bis-(2-metoxietil)amino en vez de dietilamina. ESIMS M/z 473.1 [M+H]⁺

8B Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando pirrolidina en vez de dietilamina. ESIMS M/z 411.1 [M+H]⁺ 342.0

8C Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-[(2-metilpiperidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando 2-metilpiperidina en vez de dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [Método (i)] para

obtener el compuesto del título como 1:1 sal de ácido trifluoroacético ESI/MS M/z 439.3 [M+H]⁺

8D Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-([N-(2-hidroxi)etil]-N-metilamino)metil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando (2-hidroxi)etilmetilamino en vez de dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [Método (i)] para obtener el compuesto del título como 1:1 sal de ácido trifluoroacético ESI/MS M/z 415.3 [M+H]⁺, 328.3

8E Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-([N-(2-metoxi)etil]-N-metilamino)metil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-(2-metoxi)etil-N-metilamino en vez de dietilamina ESI/MS M/z 429.4 [M+H]⁺

Ejemplo 9

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(5-[1-(dietilamino)etil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol

A una solución enfriada (baño de hielo seco/acetona) de éster de etil del ácido 3-(8-(1-ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-[1,2,4]-tiadiazol-5-carboxílico (500 mg, 1.3 mmol) en éter dietílico (50 ml) le fue adicionada una solución de bromuro de metil magnesio (0.52 ml, 3 M en éter dietílico, 1.56 mmol) y la reacción fue agitada durante 15 minutos, una porción adicional de solución de bromuro de metil magnesio (0.25 ml, 2 M en éter dietílico 0.75 mmol) fue luego adicionada y la mezcla de reacción agitada por 5 minutos. La reacción fue luego apagada con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y a la reacción se le dejó calentarse a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue vertida dentro de un embudo de separación y los orgánicos lavados con agua (8-20 ml). La capa acuosa fue luego vuelta a lavada con éter dietílico (20 ml). Las capas orgánicas

combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y el solvente removido *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-[3-(1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1h-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etanona (170 mg, 0.46 mmol) como un sólido amarillo.

A una solución de 1-[3-(1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1h-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-etanona (90 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) fue adicionada dietilamina (0.248, 2.4 mmol) y ácido acético (0.137 ml, 2.4 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos. A la reacción le fue adicionado ciano-borohidruro polímero soportado (204 mg, carga 2.35 mmol/g¹, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un giga tubo 5 g Strata™ SCX. El tubo fue lavado con metanol y luego eluido con amoníaco 2M en metanol. La solución amoníaco metanólica fue evaporada y el residuo resultante purificado por cromatografía flash de columna para obtener el compuesto del título (62 mg, 0.145 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano (1 ml) y HCl 2 M en éter dietílico (1 ml, 2 mmol) adicionado, el exceso de reagente y el solvente fueron removidos *in vacuo* para obtener el compuesto del título como una clorhidrato de 1:1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.0-1.2 (2H, m), 1.16-1.26 (3H, m), 1.38-1.5 (6H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.94 (4H, m), 3.32-3.68 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.3 (2H, d, J 7.5), 5.36-5.48 (1H, m), 6.8 (1H, d, J 8), 7.14 (1H, t, J 7.5), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J 8), ESIMS m/z 427.4 [M+H]⁺, 328.4.

Ejemplo 10

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-3-{5-[(dietilamino)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il}-7-fluor-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 7, usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-fluor-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-fluoroindol) y usando dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC.

[Método (i)] para obtener el compuesto del título como un 1:1 sal de ácido trifluoroacético ESI/MS m/z 401.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 11

Sal de ácido trifluoroacético 7-cloro-1-(ciclohexil)metil-3-{5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il}-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 7 usando amido del ácido 7-cloro-1-(ciclohexil)metil-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-cloroindol) y usando pirrolidina en vez de dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [Método (i)] para obtener el compuesto del título como un 1:1 sal de ácido trifluoroacético ESI/MS m/z 417.3, 415.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 12

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-etil-3-{5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il}-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 7, usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-etil-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-etil-indol) y usando pirrolidina en vez de dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [Método (i)] para obtener el compuesto del título como un 1:1 sal de ácido trifluoroacético ESI/MS m/z 409.3 $[M+H]^+$

Ejemplo 13

Clorhidrato de (R)-3-(ciclohexil)-6-{5-[(dietilamino)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il}-2,3-dihidro-pirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

A una mezcla de (R)-N-Boc-2-ciclohexiletanolamina (preparada como se describe para el enantiómero (S), Luly et al, J Org Chem 52 1487-1492 1987, 29.4 g, 94.5 mmol) y trietilfosfina (37.2 g, 141.8 mmol) en tolueno (150 ml) a 0 °C

fue adicionada diisopropil azodicarboxilato (19.5 ml, 99.2 mmol). Después de agitarse por 1 hora, 2-bromo-fenol (12.1 ml, 104.0 mmol) fue adicionado a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción fue repartida entre diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución de hidróxido de sodio 2N y salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 –10 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener (R)-2-(2-tert-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-etoxi)bromobenceno (12.80 g, 32.1 mmol).

Una mezcla de (R)-2-(2-tert-butoxicarbonilamino-2-ciclohexil-etoxi)bromobenceno (500 mg, 1.26 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (146 mg, 0.16 mmol) y tert-butoxido de sodio (181 mg, 1.88 mmol) en tolueno (4.0 ml) fue expuesta a irradiaciones de microondas durante 10 minutos a 120 °C. La mezcla resultante fue dividida entre diclorometano y agua. La mezcla de reacción fue repartida entre diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 –17 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener (R)-4-tert-butoxicarbonil-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (270.0 g, 0.85 mmol). Esta reacción fue repetida 13 veces a la misma escala para obtener el mismo intermediano (un total de 3.98 g, 12.5 mmol).

Una mezcla de (R)-4-tert-butoxicarbonil-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (3.98 g, 12.5 mmol), ácido clorhídrico 5 N (10 ml) y etano (10 ml) fue agitada a 70 °C durante 50 minutos. El etanol fue removido *in vacuo* y el residuo fue dividido entre diclorometano y solución de hidróxido de sodio 2 N. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron

lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas para obtener (R)-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (2.72 g, 12.5 mmol)

(R)-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (2.72 g, 12.5 mmol) fue disuelto en N,N-dimetilformamida (20 ml) y una solución de nitrito de sodio (949 g, 13.8 mmol) en agua (30 ml) fue adicionada a 0°C durante 1 hora. Luego purificada entre acetato de etil y agua. La capa acuosa fue extraída con acetato de etil y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo obtenido fue disuelto en éter dietílico (50 ml) e hidruro de aluminio litio en tetrahidrofuran (1.0 M, 9.51 ml, 9.51 mmol) fue adicionado a 0 °C. La reacción fue mezclada y agitada a 0 °C durante 1 hora luego apagada con hielo. Acetato de etil fue adicionado a la mezcla y ésta fue filtrada a través de un tapón de celita y la costra del filtro lavada con acetato de etil. El filtrado fue dividido y la capa acuosa fue extraída con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 –17 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener (R)-4-amino-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (1.47 g, 6.33 mmol)

Etil piruvato (882 mg, 7.59 mmol) fue adicionado a una solución de (R)-4-amino-3-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxaxina (1.47 g, 6.33 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, le fue adicionada ácido sulfúrico (10 % v/v en etanol, 80 ml). La muestra de reacción fue refluja durante 2 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y dividida entre acetato de etil y solución de carbonato de sodio. La capa acuosa fue extraída con acetato de etil y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 –10 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener etil (R)-3-

ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina-5-carboxilato (1.49 g, 4.76 mmol)

A una solución de etil (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina-5-carboxilato (1.49 g, 4.76 mmol) en etanol (50 ml) le fue adicionada hidróxido de sodio 4 N (5.94 ml, 23.8 mmol). La mezcla fue agitada a 70 °C durante 40 minutos. El etanol fue removido *in vacuo*, el residuo fue neutralizado con ácido clorhídrico 2 N y dividido entre diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo fue disuelto en quinolina (20 ml), luego polvo de cobre (453 mg, 7.13 mmol) fue adicionado. La mezcla fue agitada a 210 °C durante 1 hora. Acetato de etil y agua fueron adicionados a temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada a través de un tapón de Celita, la costra del filtro lavada con acetato de etil. El filtrado fue acidificado con ácido clorhídrico 5 N y dividido. La capa acuosa fue extraída con acetato de etil y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0–10 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina (984 mg, 4.08 mmol).

A una solución de (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina (600 mg, 2.49 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a 0 °C le fue adicionado anhídrido trifluoroacético (0.311 ml, 2.73 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas, luego dividida entre diclorometano y agua.

La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0–25 % (v/v) acetato de etil en heptano para obtener (R)-3-ciclohexil-2,3,6-

trifluorometilcarbonil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina (628 mg, 1.86 mmol)

Una solución de (R)-3-ciclohexil-2,3,6-trifluorometilcarbonil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina (628 mg, 1.86 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) fue adicionada a NaOH 4 N (5 ml). La mezcla fue refluja durante 42 horas, luego acidificada a pH 1 usando ácido clorhídrico 5 N y dividida entre diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas para obtener ácido (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina-6-carboxílico (572 mg). El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 7, usando amido del ácido (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina-6-carboxílico (preparado de ácido (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxaxina-6-carboxílico) en vez de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico. ESI/MS m/z 411.0 [M+H]⁺ [α]_D²² -30.7° (c= 1.50 mg/ml en cloroformo).

Ejemplo 14

Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo el método del Ejemplo 7 usando amido del ácido 7-fluor-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-3-carboxílico en vez de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico.

Amido del ácido 7-fluor-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-3-carboxílico fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 1, usando 7-fluorindol en vez de 7-metoxindol y tetrahidropiran-4-ylmetil éster del tolueno-4-ácido sulfónico en vez de bromuro de ciclohexilmetil.

Método para la síntesis del intermedio tetrahidropiran-4-ylmetil éster de tolueno-4-ácido sulfónico

Cloruro de p-Toluenosulfonil (29.8 g, 157 mmol) fue adicionado por partes a una mezcla de tetrahidro-2H-piran-4-yl-metanol (20.0 g, 172 mmol) y pindina (25.2 mL, 313 mmol) en diclorometano (200 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas, luego apagada con solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 100 mL). Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con diclorometano (2 X 100 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y concentradas *in vacuo*. La recristalización a partir de diclorometano heptano (5:1) obtuvo tolueno-4-ácido sulfónico tetrahidro-piran-4-yl-metil éster. El licor madre fue además purificado con cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con 50% diclorometano en heptano para obtener una cantidad adicional de tolueno-4-ácido sulfónico tetrahidro-piran-4-yl-metil éster (rendimiento total 41.6 g, 154 mmol).

14 A Clorhidrato de 3-{5-[(dietilamino)metil]-[1,2,4]-triazol-3-yl}-7-fluor-1-(tetrahidropiran-4-yl)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando dietilamina. ESI/MS m/z 403.1 $[M+H]^+$

14 B Clorhidrato de 7-fluor-3-{5-[(pirrolidin-1-yl)metil]-[1,2,4]-triazol-3-yl}-1-(tetrahidropiran-4-yl)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando pirrolidina en vez de dietilamina. ESI/MS m/z 401.0 $[M+H]^+$

14 C Clorhidrato de 3-{5-[(dimetilamino)metil]-[1,2,4]-triazol-3-yl}-7-fluor-1-(tetrahidropiran-4-yl)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando dimetilamina en vez de dietilamina. ESI/MS m/z 375.0 $[M+H]^+$

Ejemplo 15

Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo el método del Ejemplo 7, usando amido del ácido 7-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-carboxílico en vez de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-carboxílico

Amido del ácido 7-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-carboxílico fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 1, usando 7-cloroindol en vez de 7-metoxiindol y tolueno-4-ácido sulfónico tetrahidropiran-4-ilmetol éster en vez de bromuro de ciclohexilmetil

15 A Clorhidrato de 7-cloro-3-(5-([N-etil-N-(2-metoxietil)amino]metil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-etil-N-(2-metoxietil)amina en vez de dietilamina EsIMS m/z 451 0, 449 0 [M+H]⁺

15 B Clorhidrato de 7-cloro-3-(5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando pirrolidina en vez de dietilamina EsIMS m/z 419 3, 417 3 [M+H]⁺

15 C Clorhidrato de 7-cloro-3-(5-([N-etil-N-(2-hidroximetil)amino]metil)-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-etil-N-(2-hidroxietil)amina en vez de dietilamina EsIMS m/z 437 1, 435 1 [M+H]⁺

Ejemplo 16

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(4-([N-(2-metoxietil)-N-metilamino]metil)-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol

Una mezcla de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-carboxílico (preparado de 7-metoxilindol como se describió en el Ejemplo 1, 5.10 g, 17.8 mmol), reagente de Lawesson (7.92 g, 19.6 mmol), y tolueno (150 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo obtenido purificado por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano para obtener amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-carboxílico (3.58 g). Una mezcla de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-carboxílico (200 mg, 0.6 mmol), 1,3-dicloroacetona (126 mg, 0.99 mmol), y etanol (2.0 ml) fue agitada a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo*, y el residuo obtenido fue mezclado con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (100 ml). La mezcla resultante fue extraída con dióxido de metano (4 x 100 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas lavadas con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 10 % (v/v) acetato de etil en n-heptano para obtener 3-[4-(clorometil)tiazol-2-il]-1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol (200 mg).

Una mezcla de 3-[4-(clorometil)tiazol-2-il]-1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol (100 mg, 0.27 mmol), (2-metoxietil)metilamina (119 mg, 1.33 mmol), 1,4-dioxano (2 ml), y acetonitrilo (1 ml) fue sometido a irradiaciones de microondas durante 10 minutos a 160 °C. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo*, y el residuo obtenido fue mezclado con solución acuosa de hidróxido de sodio (1M, 50 ml) y extraído con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, fueron lavadas con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etil para obtener la base libre del compuesto del título como un aceite. La formación de clorhidrato de fue lograda con la adición de cloruro de hidrógeno (solución 1 M en éter dietílico, 3 ml) a una solución de la base libre en éter.

dietílico (15 ml) La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un clorhidrato de 1 1 (95 1 mg)

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1 00-1 30 (5H, m), 1 55-1 94 (6H, m), 3 00 (3H s), 3 32-3 66 (5H, m), 3 80 (2H, t, J 5 0), 3 97 (3H, s), 4 29 (2H, d, J 7 2), 4 52 (2H, s), 6 81 (1H, d, 7 8 0), 7 16 (1H, dd, J 8 0, 8 0), 7 62 (1H, s), 7 80 (1H, d, J 8 0) 7 85 (1H, s) ESI/MS m/z 428 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339 0

Ejemplo 17

El método del Ejemplo 16 fue adicionalmente usado para preparar los siguientes compuestos usando aminas alternativas en vez de (2-metoxietil)metilamina

17 A Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(4-[(morfolina-4-il)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando morfolina en vez de (2-metoxietil)metilamina ESI/MS m/z 426 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339 1

17 B Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(4-[(4-hidroxipipendin-1-il)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando 4-hidroxipipendina en vez de (2-metoxietil)metilamina ESI/MS m/z 440 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 399 0

17 C Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(4-[(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino en vez de (2-metoxietil)metilamina ESI/MS m/z 456 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339 1

17 D (S)-1-(ciclohexil)metil-3-(4-[(2-hidroximetilpirrolidin-1-il)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando (S)-(+)-prolinol en vez de (2-metoxietil)metilamina. ESI/MS m/z 440 1 $[M+H]^+$, 339 1, $[\alpha]_D^{22}$ -10 0° (c= 0 65 mg/ml en cloroformo)

17 E Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[4-[(tiomorfolina-4-il)metil]-[1,3]-tiazol-2-il]-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando tiomorfolina en vez de (2-metoxietil)metilamina. ESI/MS m/z 442 0 $[M+H]^+$, 339 0

Ejemplo 18

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[4-[1-(pirrolidin-1-il)etil]-[1,3]-tiazol-2-il]-1H-indol

Una solución de 1-cloro-2,3-butanodiona (0 717 g, 5 95 mmol) en etanol (3 ml) fue adicionada por goteo a una solución de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbotioico (preparada como en el Ejemplo 16, 1 20 g, 3 97 mmol) en etanol (12 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo obtenido fue mezclado con diclorometano (50 ml) y lavado secuencialmente con agua y salmuera, secado sobre sulfato de magnesio, y concentrado *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 33 % (v/v) acetato de etil en n-heptano para obtener 1-[2-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]tiazol-4-il]etanona como un líquido carnalito (1 11 g)

Una mezcla de 1-[2-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]tiazol-4-il]etanona (100 mg, 0 27 mmol), pirrolidina (193 mg, 2 71 mmol), ácido acético (163 mg, 2 71 mmol) y acetonitrilo (3ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Cianoborohidruro metilpoliestireno trietilamonio macroporoso (MP-

cianoborohidruro, carga 2.35 mmol/g, 231 mg, 0.543 mmol) fue adicionado y la mezcla resultante fue sometida a irradiación de microondas a 130 °C durante 10 minutos. La resina fue removida por filtración, lavada con diclorometano y el filtrado concentrado *in vacuo*. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 5 % metanol en acetato de etil. El aceite obtenido fue disuelto en éter dietílico (10 ml), luego ácido clorhídrico (solución 1 M en éter dietílico, 3 ml) fue adicionado a la solución. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como una clorhidrato de 1.1 (30.1 mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ, 0.98-1.32 (5H, m), 1.54-2.22 (13H, m), 3.22-3.44 (3H, m), 3.66-3.84 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.2), 4.60-4.72 (1H, m), 6.81 (1H, d, J 7.6), 7.15 (1H, dd, J 7.6, 8.0), 7.51 (1H, s), 7.79-7.90 (2H, m). ESI/MS m/z 424.1 [M+H]⁺, 353.1.

Ejemplo 19

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-fluor-3-(4-([N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino]metil)-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el Ejemplo 16, usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-fluor-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-fluorindol) y N-isopropil-N-(2-metoxietil)amina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (I)] para obtener el compuesto del título como una 1.1 sal de ácido trifluoroacético. ESI/MS m/z 444.3 [M+H]⁺, 327.3.

Ejemplo 19A

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-6-fluor-3-[4-(diethylamino]metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol El compuesto del título fue preparado siguiendo el Ejemplo 16, usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-6-fluor-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 6-fluorindol) dietilamina. La base libre fue purificada por semi-prep

HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1 1' EsIMS m/z 400 1 $[M+H]^+$, 327 1

Ejemplo 20

Clorhidrato de 7-cloro-1-(ciclohexil)metil-3-(4-([N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino]metil)-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el Ejemplo 16, usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-etil-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-cloroindol) y N-isopropil-N-(2-metoxietil)amina EsIMS m/z 400 1 $[M+H]^+$, 327 1

Ejemplo 21

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-3-(4-([N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino]metil)-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el Ejemplo 16 usando amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-etil-1H-indol-3-carboxílico (preparado de 7-etilindol) y N-isopropil-N-(2-metoxietil)amina La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1 1' EsIMS m/z 400 1 $[M+H]^+$, 327 1

Ejemplo 22

Los siguiente compuestos fueron preparados siguiendo el método del Ejemplo 16 usando amido del ácido (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrollo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico (preparado de ácido (R)-3-ciclohexil-2,3-dihidropirrollo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico, descrito en el Ejemplo 3) en vez de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

22 A Clorhidrato de (R)-3-ciclohexil-6-(4-([diethylamino]metil)-[1,3]-tiazol-2-il)-2,3-dihidropirrollo-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

El compuesto del título fue preparado usando dietilamina en vez (2-metoxietil)metilamina. ESI/MS m/z 410.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -37.5° (c = 1.30 mg/ml en cloroformo).

22 B Sal de ácido trifluoroacético (R)-3-ciclohexil-6-{4-[(N-etil-N-isopropilamino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il}-2,3-dihidropirrol-1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

El compuesto del título fue preparado usando N-etil-N-isopropilamino en vez (2-metoxietil)metilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1:1. ESI/MS m/z 424.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -27.4° (c = 1.25 mg/ml en cloroformo).

22 C Sal de ácido trifluoroacético (R)-3-ciclohexil-6-{4-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,3]-tiazol-2-il}-2,3-dihidropirrol-1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

El compuesto del título fue preparado usando pirrolidina en vez (2-metoxietil)metilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1:1. ESI/MS m/z 408.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -32.6° (c = 2.15 mg/ml en cloroformo).

22 D Sal de ácido trifluoroacético (R)-3-ciclohexil-6-{4-[(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il}-2,3-dihidropirrol-1,2,3-de]-1,4-benzoxazina

El compuesto del título fue preparado usando N-isopropil-N-(2-metoxietil)amina en vez (2-metoxietil)metilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1:1. ESI/MS m/z 454.3 $[M+H]^+$, 337.3, $[\alpha]_D^{22}$ -58.4° (c = 2.09 mg/ml en cloroformo).

22 E Sal de ácido trifluoroacético (R)-3-ciclohexil-6-(4-[[bis-(2-metoxietil)amino]metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-2,3-dihidropirrol-1,4-benzoxazina

El compuesto del título fue preparado usando bis-(2-metoxietil)amina en vez (2-metoxietil)metilamina. La base libre fue purificada por semi-prep HPLC [método (i)] para obtener el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético 1:1. EsIMS m/z 470.3 [M+H]⁺, 337.3, [α]_D²² -28.5° (c= 1.20 mg/ml en cloroformo).

Ejemplo 23

Los siguientes compuestos fueron preparados siguiendo el método del Ejemplo 16, usando amido del ácido 7-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-3-carboxílico en vez de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico.

Amido del ácido 7-cloro-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol-3-carboxílico fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 1, usando 7-cloroindol en vez de 7-metoxiindol y tolueno-4-ácido sulfónico tetrahidropiran-4-ilmetil éster (preparado como se describió en el Ejemplo 14) en vez de bromuro de ciclohexilmetil.

23 A Clorhidrato de 7-cloro-3-(4-[[di(etilamino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando dietilamina. EsIMS m/z 420.0, 418.4 [M+H]⁺, 347.0, 345.0.

23 B 7-cloro-3-(4-[[N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino]metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamina. EsIMS m/z 448.4 [M+H]⁺, 347.1, 345.1.

23 C 7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-etil-N-(2-hidroxietil)amina EsIMS m/z 436 3, 434 1 $[M+H]^+$, 347 0, 345 0

23 D Clorhidrato de 7-cloro-3-(4-[(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol

El compuesto del título fue preparado usando N-(2-metoxietil)-N-metilamina EsIMS m/z 436 1, 434 1 $[M+H]^+$, 347 0, 345 0

Ejemplo 24

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(4-[(dimetilamino)metil]-5-etil-[1,3]-tiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol

Etóxido de sodio (0 68 g, 9 94 mmol) fue adicionado por partes a una mezcla de etildicloroacetato (1 22 ml, 9 94 mmol) y éter dietílico (10 ml) enfriada con hielo y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 30 minutos. Propionaldehído (0 79 ml, 10 93 mmol) fue luego adicionado y la mezcla de reacción se le dejó temperarse a la temperatura ambiente lentamente y la agitación continuó durante 72 horas. La mezcla de reacción fue luego vertida en agua (10 ml) y extraída con éter dietílico (2 X 15 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo* para obtener éster de etil del ácido 3-cloro-2-oxo-pentanoico crudo (1 8 g) el cual fue usado en el siguiente paso sin más purificación.

Una mezcla de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (0 227 g, 0 754 mmol) y éster de etil del ácido 3-cloro-2-oxo-pentanoico crudo (1 34 g, 7 52 mmol) en dimetilformamida (4 ml) fue sometida a irradiación de microondas durante 25 minutos a 140 °C. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con 25 % acetona en heptano para obtener

éster de etil del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1-H-indol-3-il)-5-etil-tiazola-4-carboxílico (0.490 g) Este material fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional

Borohidruro de litio (200 mg, 9.09 mmol) fue adicionado por parte a una mezcla de éster de etil del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1-H-indol-3-il)-5-etil-tiazola-4-carboxílico (490 mg, 1.15 mmol) y tetrahidrofuran (5 ml) enfriada con hielo y la mezcla resultante fue agitada a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue apagada con solución acuosa de ácido clorhídrico (2M, 2 ml) y la capa acuosa extraída con diclorometano (2 X 100 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo* para obtener el producto crudo. Cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con 66 % acetato de etil en heptano dio [2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-5-etil-tiazola-4-il]-metanol crudo (210 mg). Este material fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Metanosulfonilcloruro (90 µl, 1.16 mmol) fue adicionado a una mezcla de [2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-5-etil-tiazola-4-il]-metanol (210 mg, 547 µmol), diisopropiletilamina (150 µl, 0.91 mmol) y diclorometano (5 ml) enfriada con hielo y la mezcla resultante se le dejó temperarse a la temperatura ambiente lentamente. La agitación continuó por 22 horas. La mezcla de reacción fue apagada con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 ml), y la capa acuosa extraída con diclorometano (2 X 10 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo* para obtener el producto crudo. Cromatografía flash de columna eluyendo con 10 % acetona en n-heptano dio 3-(4-clorometil-5-etil-tiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (109 mg).

Dimetilamina (solución 2M en tetrahidrofuran, 0.50 ml) fue adicionada a una mezcla de 3-(4-clorometil-5-etil-tiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (38

mg, 0.095 mmol), carbonato de potasio (16 mg, 0.113 mmol) y yoduro de sodio (14 mg, 0.095 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla fue sometida a irradiaciones de microondas por 5 minutos a 160 °C, luego dividida entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (5 ml). La capa acuosa extraída con diclorometano (10 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, y concentrada *in vacuo*. El aceite resultante fue disuelto en éter dietílico, luego cloruro de hidrógeno (solución 1 M en éter dietílico 3 ml) fue adicionada a la solución. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como una clorhidrato de 1.1 (40 mg, 0.089 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.04-1.15 (2H, m), 1.16-1.30 (3H, m), 1.43 (3H, t, J 7.0), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 3.05 (8H, m), 3.99 (3H, s), 4.33 (2H, d, J 7), 4.62 (2H, s), 6.91 (1H, d, J 8.0), 7.29 (1H, t, J 8.0), 7.62 (1H, d, J 8), 8.30 (1H, s). EIMS m/z 412.3 [M+H]⁺, 367.0.

Ejemplo 25

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-[5-[(dietilamino)metil]-4-metil-[1,3]-tiazol-2-il]-7-metoxi-1H-indol

A una solución de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (606 mg, 2.00 mmol) en EtOH (50 ml) fue adicionado etil *o*-cloro-3-oxobutanoato (0.332 ml, 2.40 mmol). La muestra fue refluja por una hora. Después de enfriarse a 0 °C, el precipitado fue recogido por filtración para obtener 1-ciclohexilmetil-3-(5-etoxi-carbonil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol (505 mg, 1.22 mmol).

A una solución de 1-ciclohexilmetil-3-(5-etoxi-carbonil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol (680 mg, 1.65 mmol) en THF (20 ml) fue adicionado hidruro de aluminio litio (125 mg, 3.30 mmol) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 1 hora, luego apagada con hielo y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio, y

concentradas El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 25 – 50 % (v/v) de acetato de etil en heptano luego 10 % (v/v) de metanol en diclorometano para obtener 1-ciclohexilmetil-3-(5-hidroximetil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol (532 mg, 1 44 mmol)

A una solución de 1-ciclohexilmetil-3-(5-hidroximetil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol (74 mg, 20 mmol) y trietilamina (26 mg, 0 26 mmol) en diclorometano (1 0 ml) fue adicionado cloruro de metanosulfonilo (28 mg, 0 24 mmol) La mezcla fue mezclada a temperatura ambiente durante 40 minutos, y dividida entre diclorometano y solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % La capa acuosa fue extraída con diclorometano (10 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas para obtener 1-ciclohexilmetil-3-(5-metanosulfoniloximetil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol crudo (65 mg, 0 15 mmol) Una mezcla de 1-ciclohexilmetil-3-(5-metanosulfoniloximetil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1H-indol crudo (64 mg, 0 14 mmol) , carbonato de potasio (29 mg, 0 21 mmol), yoduro de sodio (31 mg, 0 21 mmol) y dietilamina (21 mg, 0 28 mmol) en THF (1 5 ml) y acetonitrilo (1 5 ml) fue sometida a irradiaciones de microondas durante 5 minutos a 160 °C La mezcla resultante fue dividida entre diclorometano y agua La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 50 – 100 % (v/v) de acetato de etil en heptano para obtener 1-ciclohexilmetil-3-(5-dietil-aminometil-4-metiltiazol-2-il)-7-metoxi-1h-indol (27 mg, 0 065 mmol) La formación de la clorhidrato de fue lograda por la adición de cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1M, 1 ml) a una solución de la base libre en éter dietílico (1 ml) y etanol (2 ml) El solvente fue removido *in vacuo* y el precipitado fue secado para obtener el compuesto del título como un clorhidrato 1 1 (26 mg, 0 056 mmol) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0 95 - 1 25 (5H, m), 1 29 (6H, t, J 7 2), 1 40 - 1 52 (2H, m),

1 55 - 1 70 (3H, m), 1 72 - 1 84 (1H, m), 3 10 - 3 25 (4H, m), 3 93 (3H, s), 4 27 (2H, d, J 7 0), 4 56 (2H, d, J 5 0), 6 82 (1H, d, J 7 6), 7 14 (1H, t, J 7 6), 7 72 (1H, d, J 7 6), 8 00 (1H, s), 9 90 (1H, br s), ESI/MS m/z 426 3 $[M+H]^+$, 353 1

Ejemplo 26

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-[2-[(dietilamino)metil]-[1,3]-tiazol-4-il]-7-metoxi-1H-indol

A una solución de 7-metoxindol (5 00 g, 34 0 mmol) en dimetilformamida (50 ml) bajo nitrógeno fue adicionado hidruro de sodio (dispersión al 60 % en un aceite mineral, 1 50 g, 37 4 mmol) La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición de bromometilciclohexano (5 20 ml, 37 4 mmol) La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 42 horas y luego dividida entre acetato de etil (150 ml) y agua (150 ml) La capa acuosa fue extraída con acetato de etil (150 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (150 ml), secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas *in vacuo* El intermediano crudo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0 – 10 % (v/v) de acetato de etil en n-heptano para obtener 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol (7 48 g, 30 7 mmol)

Cloruro de cloroacetil (8 66 ml, 109 mmol) fue adicionado por goteo en un periodo de 1 5 horas, a una solución de pindina (2 20 ml, 2 72 mmol) y 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol (6 60 g, 27 2 mmol) En tolueno (50 ml) a 55 °C La mezcla resultante fue calentada a 55 °C por otras 5 horas y luego se le dejó enfriarse a temperatura ambiente Agua (60 ml) y metanol (10 ml) fueron adicionados La capa orgánica fue separada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo café oscuro El residuo fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 5 % (v/v) de acetato de etil en n-heptano El sólido obtenido fue repetidamente recristalizado de éter para dar 2-cloro-1-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]etanona como un sólido blanco (1 40 g)

2-cloro-1-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]etanona como un sólido blanco (0 73 g, 2 30 mmol) y 2-(tert-butilcarboniloxi)tioacetamida (1 21 g, 6 89 mmol) fueron suspendidos en etanol (10 ml) y la mezcla resultante fue sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 10 minutos usando Emtys™ Optimizer EXP. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5% (v/v) de acetato de etil en n-heptano para obtener 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-{2-[(tertbutilcarboniloxi)metil]tiazol-4-il}-1H-indol como un aceite amarillo (1 01 g)

1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-{2-[(tertbutilcarboniloxi)metil]tiazol-4-il}-1H-indol (0 92 g, 2 10 mmol) fue disuelto en metanol (20 ml) e hidróxido de sodio 4N (5 ml) fue adicionado. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo tomado en diclorometano. Agua (10 ml) fue adicionada y la capa orgánica separada. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas concentradas *in vacuo* para obtener 1-(ciclohexil)metil-3-[2-(hidroximetil)tiazol-4-il]-7-metoxi-1H-indol como una espuma naranja pálida (0 55 g)

Cloruro de metanosulfonilo (174 µl, 2-25 mmol) fue adicionado a una solución de 1-(ciclohexil)metil-3-[2-(hidroximetil)tiazol-4-il]-7-metoxi-1H-indol (0 40 g, 1 12 mmol) y pindina (182 µl, 2 25 mmol) en diclorometano (8 ml). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente de un día para otro. Cloruro de metanosulfonil (87 µl, 1 12 mmol) fue adicionalmente agregado y la agitación continuo por 0 5 horas. La mezcla fue concentrada *in vacuo* y el residuo naranja resultante fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con diclorometano para obtener 3-[2-(clorometil)tiazol-4-il]-1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol como un aceite amarillo (0 415 g)

3-[2-(clorometil)tiazol-4-il]-1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol como un aceite amarillo (0 08 g, 0 214 mmol) y dietilamina (221 µl, 2 14 mmol) fueron disueltos en

acetonitrilo (2 ml) La mezcla resultante fue expuesta a irradiaciones de microondas a 100 °C durante 5 minutos La mezcla fue concentrada *in vacuo* y el residuo resultante fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con 33% (v/v) de acetato de etil en n-heptano El producto resultante fue extraído en éter dietílico y cloruro de hidrógeno (solución 1M en éter dietílico, 1 ml) fue adicionado La solución fue concentrada *in vacuo* y el sólido resultante triturado con éter, luego secado para obtener el compuesto del título como un clorhidrato de 1.1 (0.034 g) ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.25 (5H, m), 1.43 (6H, t, J 7.5), 1.56-1.90 (6H m), 3.35-3.42 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.27 (2H, d, J 7.5), 4.75-4.80 (2H, s, enmascarado por pico de H₂O), 6.75 (1H, d, J 8.0), 7.08 (1H, dd, J 8.0, 8.0), 7.64-7.68 (3H, m) EsIMS m/z 412.1 [M+H]⁺, 339.0

Ejemplo 27

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[2-[(pirrolidin-1il)metil]-[1,3]-tiazol-4-il]-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 26, usando pirrolidina en vez de dietilamina EsIMS m/z 410.3 [M+H]⁺, 339.8

Ejemplo 28

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-[2-[(dimetilamino)metil]-[1,3]-tiazol-4-il]-7-metoxi-1H-indol

A una suspensión de ácido 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (5g, 17.4 mmol) en diclorometano (100 ml) fue adicionado cloruro de oxalil (3.04 ml, 34.8 mmol) y la solución resultante agitada de una día para otro El solvente en exceso y el reagente fueron luego removido por evaporación Al residuo resultante fue adicionado cianuro de cobre (I) (6.2 g, 69.6 mmol), tolueno (200 ml) y acetonitrilo (10 ml) y la mezcla de reacción resultante calentada en reflujo durante

7 horas. Una porción adicional de cianuro de cobre (I) (1.6 g, 17.9 mmol) fue luego adicionada y la mezcla de reacción calentada en reflujo de un día para otro. La mezcla de reacción fue enfriada y filtrada a través de una almohadilla de dicálcita. La dicálcita fue lavada con acetonitrilo y el filtrado combinado evaporado para dejar un sólido rojo. El sólido fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 50 % (v/v) de diclorometano en heptano para obtener (1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxoacetonitrilo (4.7 g, 14.7 mmol).

A una solución de (1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxoacetonitrilo (975 mg, 3.29 mmol) en ácido acético (40 ml) bajo nitrógeno fue adicionado 10.5 de paladio sobre carbón vegetal (90 mg). La reacción fue bajo una atmósfera de hidrógeno y agitada durante 14 horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de una almohadilla de dicálcita. La dicálcita fue lavada con ácido acético y el filtrado combinado evaporado para dejar un aceite rojo. El aceite rojo fue tomado en diclorometano (50 ml) y a este fue adicionado metilclorooxoacetato (0.393 ml, 4.28 mmol) seguido de N-etildisopropilamina (1.7 ml, 9.87 mmol) por goteo. La reacción fue agitada por 1 hora y vertida en un embudo de separación. Las orgánicas fueron lavadas secuencialmente con solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (50 ml), solución acuosa de carbonato de calcio al 5 % (50 ml) y salmuera (50 ml). Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y el solvente removido *in vacuo* para dejar un aceite carmelito. El aceite fue purificado por cromatografía flash de columna usando diclorometano seguido por 66 % (v/v) de éter dietílico en heptano para obtener metil éster del ácido N-[(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]oxalámico (573 mg, 1.48 mmol) como un sólido amarillo/café.

A una solución de metil éster del ácido N-[(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxo-etil]oxalámico (429 mg, 1.11 mmol) en cloroformo (20 ml) fue adicionado pentasulfuro de fósforo (538 mg, 1.21 mmol) y la mezcla de reacción calentada en

reflujo durante 3 5 horas La mezcla de reacción fue enfriada, vertida en un embudo de separación y lavada con agua y luego salmuera Las capas orgánicas fueron luego secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y el solventes removidos *in vacuo* El sólido resultante fue purificado por cromatografía de columna flash eluyendo con diclorometano para dar metil éster de ácido 5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)tiazola-2-carboxílico (418 mg, 1.09 mmol) como un sólido carmelito

A una solución de metil éster de ácido 5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)tiazola-2-carboxílico (418 mg, 1.09 mmol) en metanol (10 ml) en tetrahidrofuran 810 ml) fue adicionado borohidruro de sodio (83 mg, 2.18 mmol) en partes durante 2 minutos La reacción fue agitada durante 1 hora luego apagada con solución acuosa de ácido clorhídrico (1M, 10 ml) La mezcla fue vertida dentro de un embudo de separación, diluida con diclorometano (50 ml) y lavada con agua (20 ml) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y el solvente removido *in vacuo* para dejar un aceite amarillo El aceite fue purificado por cromatografía flash de columna usando 50 –100 % (v/v) éter dietílico en heptano para obtener [5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)tiazol-2-il]-metanol (308 mg, 0.86 mmol) como una espuma blanca

A una solución de [5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)tiazol-2-il]-metanol (308 mg, 0.86 mmol) en diclorometano (20 ml) fue adicionado cloruro de metanosulfonilo (80 µl, 1.03 mmol) seguido de trietilamina (0.156 ml, 1.12 mmol) La reacción fue agitada durante 30 minutos, luego vertida en un embudo de separación, lavada con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % luego salmuera y secada sobre sulfato de magnesio El solvente fue removido *in vacuo* para obtener ácido metasulfónico éster de metil 5-(1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-tiazol-2-il, (411 mg, 0.994 mmol)

A una solución de ácido metasulfónico éster de metil 5-(1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-tiazol-2il (93 mg, 0.215 mmol) en tetrahidrofuran (2 ml) fue adicionado dimetilamida (en tetrahidrofuran 2 M, 1 ml, 2mmol) y la mezcla de la reacción expuesta a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con diclorometano (40 ml) y lavada con 1:1 (v/v) mezcla de salmuera y bicarbonato de sodio saturado, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente removido *in vacuo*. El aceite resultante fue purificado por cromatografía flash de columna para obtener el compuesto del título (70 mg, 0.18 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano (5 ml), cloruro de hidrógeno (solución 2M en éter dietílico, 1 ml, 2mmol) fue adicionado y el solvente removido *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un clorhidrato de 1:1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.96-1.12 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.5-1.62 (2H, m), 1.62-1.78 (3H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 3.01 (6H, s), 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, d, J 5.5), 4.71 (2H, s), 6.78 (1H, d, J 8.0), 7.11 (1H, t, J 8.0), 7.41 (1H, d, J 8.0), 7.52 (1H, s), 8.08 (1H, s). ESI/MS m/z 384.0 [M+H]⁺, 339.0, 243.1.

Ejemplo 29

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-[4-[(dietilamino)metil]-[1,3]-oxazol-2-il]-7-metoxi-1H-indol

A una solución de amido del ácido 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 1.75 mmol) en tolueno (4 ml) fue adicionado 1,3-dicloroacetona (333 mg, 2.82 mmol) y la mezcla de reacción fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 30 minutos. La solución negra resultante fue diluida con diclorometano (850 ml) y lavada con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (5 X 20 ml), secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente removido *in vacuo*. El aceite carnoso resultante fue purificado por cromatografía flash de columna usando 5 % (v/v) acetona en éter de petróleo 40-60 para obtener 3-(4-

clorometil-oxazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (510 mg, 1.42 mmol) como un sólido blanco

A una solución de 3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (100 mg, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción sometida a irradiación con microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en un embudo de separación, diluida con diclorometano (40 ml) y lavada con una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 x 25 ml), salmuera (20 ml) secada sobre sulfato de magnesio y el solvente evaporado *in vacuo* para dejar un aceite naranja. El aceite fue purificado por cromatografía flash de columna usando 10 % (v/v) metanol en diclorometano para dar el compuesto del título (92 mg, 0.23 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1 M, 2 ml, 2 mmol) fue adicionado. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como una clorhidrato de 1:1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.97-1.28 (5H, m), 1.44 (6H, t, J 7.0), 1.5-1.8 (5H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.0), 4.38 (2H, s), 6.8 (1H, d, J 8.0), 7.2 (1H, t, J 8.0), 7.8 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.2 (1H, s), ESI/MS m/z 396.0 [M+H]⁺, 323.4, 295.4, 268.3

Ejemplo 30

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,3]-oxazol-2-il]-1h-indol

Una mezcla de amido del ácido 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (563 mg, 1.97 mmol), metil éster del ácido 2-cloro-3-oxo-propiónico (Gangjee et al J Med Chem 44, 1993-2003, 2001, 1.48 g, 9.85 mmol) y dimetilacetamida (10 ml) fue sometida a irradiaciones de microondas a 90 °C durante 2 X 5 minutos usando Emrys™ Optimize EXP. La mezcla de la reacción fue diluida con diclorometano (150 ml), luego lavada con solución acuosa de sulfato de magnesio (2 x 100 ml) y salmuera (150 ml). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de

magnesio y concentrados *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 25 % (v/v) de acetato de etil en heptano para obtener una mezcla inseparable de 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxazola-2-il-1H-indol (relación 87/13 por HPLC, 0.613 g)

Solución de hidruro de aluminio litio (solución en éter dietílico 1 M, 2.88 ml, 2.88 mmol) fue adicionada por goteo a una mezcla de metil éster del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxazola-5-carboxílico y 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-3-oxazol-2-il-1H-indol (557 mg) disueltos en tetrahidrofuran (10 ml) bajo enfriamiento de hielo-metanol. La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a 0 °C, luego diluida con éter dietílico (40 ml). Exceso de decahidrato de sulfato de sodio fue luego adicionado y la mezcla resultante agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de dicálcita y lavada con éter dietílico (100 ml), el filtrado fue luego concentrado *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo 50 % acetato de etil en n-heptano para obtener [2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxazol-5-il]-metanol como un sólido amarillo (242 mg, 0.71 mmol). Cloruro de metanosulfonilo (98 mg, 0.85 mmol) fue adicionado por goteo a una solución de [2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxazol-5-il]-metanol (242 mg, 0.71 mmol) disuelto en diclorometano (15 ml) bajo enfriamiento de hielo-metanol, luego trietilamina (93 mg, 0.92 mmol) fue adicionada por goteo, el enfriamiento fue luego removido y la mezcla agitada durante 16 horas. La mezcla fue luego diluida con diclorometano (30 ml), lavada con solución de carbonato de sodio saturada (30 ml) en un tubo frnt hidrofóbico. Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio, luego concentrado *in vacuo*. Una mezcla del residuo resultante (110 mg, 0.26 mmol) pirrolidina (185 mg, 2.60 mmol) y tetrahidrofuran (2.5 ml) fue sometida a irradiación de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* y purificada por cromatografía flash de columna (2 % (v/v) amoníaco en metanol/diclorometano en una relación 1/49 como eluyente) para producir una goma caramelita. La goma fue

punficada adicionalmente por semi-prep-HPLC [método(i)] para proveer 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-3-(5-pirrolidin-1-ylmetil-oxazol-2-il)-1H-indol como una sal de ácido trifluoroacético (14 mg) ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.99-1.27 (5H, m), 1.54-1.78 (5H, m), 1.86 (1H, m), 2.00-2.24 (4H, m), 3.25-3.44 (2H, m), 3.53-3.74 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, d, J 7.0), 4.64 (2H, s), 6.81 (1H, s, J 7.0), 7.15 (1H t, J 8.0), 7.41 (1H, s), 7.79 (1H, d, J 7.5), 7.82 (1 H, s) ESI/MS m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 323.1

Ejemplo 31

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-[5-[(dietilamino)metil]-4-metil-[1,3]-oxazol-2-il]-7-metoxi-1H-indol

Una mezcla de amido del ácido 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 1.75 mmol), etil-2-cloroacetoacetato (2.88 g, 17.6 mmol) y dimetilformamida (10 ml) fue sometida a irradiaciones de microondas a 185 °C durante 15 minutos usando Emrys™ Optimizer EXP. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (100 ml), luego lavado con solución acuosa de sulfato de magnesio al 5 % (2 X 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrado *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna eluyendo con 33 % (v/v) diclorometano en n-heptano para obtener una mezcla inseparable de éster de etil del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-metil-oxazol-5-carboxílico y 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-3-(4-metil-oxazol-2-il)-1H-indol (relación 78:22 por HPLC 0.586 g). Esta reacción fue repetida en la misma escala.

Hidruro de aluminio litio (solución en éter dietílico 1 M, 5.6 ml, 5.8 mmol) fue adicionada por goteo a una mezcla de metil éster del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-metil-oxazola-5-carboxílico y 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-3-(4-metil-oxazol-2-il)-1H-indol (1171 mg) disuelto en tetrahidrofuran (20 ml) bajo

enfriamiento de hielo-metanol. La mezcla resultante fue agitada durante 20 minutos a 0 °C, luego diluida con éter dietílico (40 ml). Decahidrato de sulfato de sodio en exceso fue adicionado y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de dicalita, lavada con éter dietílico (100 ml) y filtrada concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 50 % (v/v) acetato de etil en *n*-heptano para obtener [2-(ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-metil-oxazol-5-il]-metanol como un sólido blanco (774 mg). Cloruro de metano sulfonilo (281 mg, 2.45 mmol) fue adicionado por goteo a una solución de 2-(ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-metil-oxazol-5-il]-metanol como un sólido blanco (724 mg, 2.04 mmol) disuelto en diclorometano (40 ml) a -78 °C bajo nitrógeno. Trietilamina (269 mg, 2.66 mmol) fue adicionada por goteo y a la mezcla se le permitió acomodarse a la temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. La mezcla fue luego diluida con diclorometano (100 ml), lavada con solución acuosa de carbonato de sodio saturada (2x 100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y luego concentrados *in vacuo*. Una mezcla del residuo resultante (100 mg, 0.23 mmol) Dietilamina (169 mg, 2.30 mmol) y tetrahidrofuran (2 ml) fue sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante fue concentrada *in vacuo* y purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 25 % de amoníaco en metanol/diclorometano en una relación 1:49, para obtener una goma caramelita. La goma fue disuelta en diclorometano (0.5 ml), luego cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1M, 0.5 ml) fue adicionada y la mezcla concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un clorhidrato 1.1 (32 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.85-1.38 (6H, m), 1.46 (6H, t, J 7.5), 1.55-1.78 (4H, m), 1.88 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.34 (4H, q, J 7.6), 3.98 (3H, s), 4.34 (2H, d, J 6.9), 4.65 (2H, s), 6.88 (1H, d, J 8.2), 7.23 (1H, t, J 8.0), 7.74 (1H, d, J 8.0), 8.00 (1H, s). ESI-MS m/z 410.3 [M+H]⁺, 337.1.

Ejemplo 32**Clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil-3-[2-[(dietilamina)metil]-[1,3]-oxazol-5-il]-7-metoxi-1H-Indol**

A una solución de (1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-oxoacetónitrilo (preparado como se describió en el Ejemplo 28, 2.39 g, 8.06 mmol) en ácido acético (50 ml) bajo nitrógeno fue adicionado 10 % de paladio sobre carbón vegetal (240 mg). La reacción fue colocada bajo una atmósfera de hidrógeno y agitada de una día para otro. La mezcla de la reacción fue luego filtrada a través de una almohadilla de dicalita. La dicalita fue lavada con ácido acético y el filtrado combinado evaporado para dejar un aceite rojo. El aceite rojo fue tomado en diclorometano (50 ml) y a esto fue adicionado cloruro de cloroacetil (0.77 ml, 9.67 mmol) seguido de trietilamina (3.4 ml, 24.2 mmol) en gotas. La reacción fue agitada por 30 minutos y vertida en un embudo de separación. Los orgánicos fueron lavados secuencialmente con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente removido *in vacuo* para dejar un aceite rojo/café. El aceite fue purificado por cromatografía flash usando 20 –100 % (v/v) diclorometano en heptano seguido por 25 –50 % (v/v) de éter dietílico en heptano para obtener 2-cloro-N-[2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxoetil]acetamida (2.32 g, 6.1 mmol).

A una solución de 2-cloro-N-[2-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-2-oxoetil]acetamida (200 mg, 0.53 mmol) en tetrahidrofuran (2 ml) fue adicionado dietilamina (0.55 ml, 5.3 mmol) y la mezcla de reacción fue sometida a radiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida dentro de embudo de separación y diclorometano (30 ml) adicionado. Los orgánicos fueron lavados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y el solvente removido *in vacuo* para obtener un sólido café. El sólido café fue disuelto en tetrahidrofuran (2 ml) e hidróxido de (metoxicarbonil-sulfamoyl)triethylamoniac, sal

interna (505 mg, 2,12 mmol) adicionados. La mezcla de reacción resultante fue sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos y apagada con metanol (20 ml). El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo purificado por cromatografía flash usando 50 % (v/v) acetato de etil en heptano, seguido de semi-prep-HPLC [Método (i)] para obtener un sólido blanco. El sólido fue disuelto en diclorometano (aprox 5 ml) y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico, 1 ml) adicionado. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto del título como un clorhidrato 1.1 (77 mg, 0.2 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δH 0.97-1.12 (2H, m), 1.15-1.25 (3H, m), 1.44 (6H, t, J 6.9), 1.52-1.62 (2H, m), 1.62-1.77 (3H, m), 1.77-1.9 (1H, m), 3.36 (4H, q, J 6.7), 3.95 (3H, s), 4.26 (2H, d, J 7), 4.64 (2H, s), 6.77 (1H, d, J 8), 7.11 (1H, t, J 8), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, J 8), 7.56 (1H, s). ESI-MS m/z 396.1 [M+H]⁺, 323.4, 268.4.

Ejemplo 33

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(5-etil-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-isotiazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol

A una suspensión de 5-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol)-[1,3,4]-oxatiazol-2-uno (preparado como se describió en el Ejemplo 7, 100 mg, 0.25 mmol) en m-xileno (0.5 ml) fue adicionado dicarboxilato de dietilacetileno (0.2 ml, 1.25 mmol) y la reacción fue sometida a irradiaciones de microondas a 200 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción fue luego purificada directamente por cromatografía flash de columna usando 0-100 % (v/v) diclorometano en heptano para obtener dietil éster del ácido 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-isotiazola-4,5-dicarboxílico (400 mg, 0.85 mmol) en tetrahidrofuran (20 ml) fue adicionado hidruro de aluminio litio (solución en THF 1 M, 1.91 ml, 1.91 mmol) y la mezcla de reacción agitada durante 20 minutos. A la mezcla de reacción fue adicionado exceso de decahidrato de sulfato de sodio y la reacción agitada vigorosamente durante 1.5 horas. La mezcla resultante fue filtrada a través de una almohadilla de

dicalita, lavando con éter dietílico. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y el aceite resultante fue purificado por cromatografía flash de columna para obtener 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-hidroximetil-isotiazol-5-il-metanol (141 mg, 0.3 mmol). A una solución de 3-(1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-il)-4-hidroximetil-isotiazol-5-il-metanol (194 mg, 0.5 mmol) en diclorometano (10 ml) fue adicionado cloruro de metasulfonilo (0.182 ml, 1.16 mmol) seguido de trietilamina (0.175 ml, 1.26 mmol) y la mezcla de reacción agitada durante 45 minutos. Una porción adicional de cloruro de metasulfonilo (0.07 ml, 0.44 mmol) y trietilamina (0.15 ml, 1 mmol) fue adicionado y la mezcla de reacción agitada durante 2 horas más. La mezcla de reacción fue vertida en un embudo de separación, lavada con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 %, luego salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y el solvente evaporado *in vacuo*. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash de columna usando 33 –100 % (v/v) diclorometano en heptano y luego éter dietílico para obtener éster de ácido metasulfónico (4-clorometil-3-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]-isotiazol-5-il)metil (113 mg, 0.23 mmol).

A una solución de éster de ácido metasulfónico (4-clorometil-3-[1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-il]-isotiazol-5-il)metil (90 mg, 0.19 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml) fue adicionada etilamina (0.186 ml, 0.27 mmol) y trietilamina (0.05 ml, 0.37 mmol) y la mezcla de reacción fue sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en un embudo de separación, diluida con diclorometano (30 ml) y lavada con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), secada sobre sulfato de magnesio y el solvente removido *in vacuo*. La reacción fue repetida en una escala 0.166 mmol para obtener el mismo intermediano. Los productos crudos fueron combinados y purificados por cromatografía flash de columna usando acetato de etil para obtener el compuesto del título (36 mg, 0.09 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano y cloruro de hidrógeno (solución en

éter dietílico 2 M, 1 ml, 2 mmol) fue adicionado. La mezcla fue concentrada *in vacuo* para obtener el compuesto como un clorhidrato. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 0.97-1.15 (2H, m), 1.15-1.27 (3H, m), 1.47 (3H, t, J7), 1.52-1.61 (2H, m), 1.62-1.77 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 3.63 (2H, q, J7), 3.95 (3H, s), 4.28 (2H, d, J7), 4.62-4.75 (2H, m), 4.95-5.12 (2H, m), 6.77 (1H, d, J8), 7.09 (1H, t, J8), 7.43 (1H, s), 8.01 (1H, d, J8). ESI/MS m/z 396.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 353.4, 351.3, 320.3

Ejemplo 34

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-{5-[(pirrolidin-1-il)metil]-isotiazol-3-il}-1H-indol

Oxloruro de fósforo (12 ml, 0.13 mol) fue adicionado lentamente durante 390 minutos a dimetilformamida (30 ml) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A la solución se le permitió calentarse hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ en 1 hora. Luego 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol (preparado como en el Ejemplo 26, 3.2 g, 13 mmol) fue adicionado en porciones y la solución agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución fue enfriada en un baño de hielo y diluida con agua, luego neutralizada cuidadosamente con bicarbonato de sodio y extraída con acetato de etil (3 X 50 ml). Los extractos orgánicos fueron combinados y el solvente removido *in vacuo*. El residuo (3.5 g) fue disuelto en solución acuosa de hidróxido de sodio (5M, 100 ml) y la mezcla refluja a $100\text{ }^\circ\text{C}$ por otras 16 horas. La solución fue enfriada y extraída con acetato de etil (3 X 50 ml), los extractos orgánicos combinados y el solvente removido *in vacuo* para obtener 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (2.2 g, 8.12 mmol) como un sólido blanco.

A una solución de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (780 mg, 2.9 mmol) en una mezcla de etanol (8 ml) y agua (2 ml) fue adicionado clorhidrato de hidroxilamina (403 mg, 5.8 mmol) y acetato de sodio (713 mg, 8.7 mmol) y la solución agitada durante 64 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue

concentrado *in vacuo* y el residuo diluido con agua (50 ml) y extractado con acetato de etil (3 x 50ml) El producto fue recnstalizado a partir de éster/hexano dietílico para obtener 1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbaldehido oxima (380 mg, 1.3 mmol) como un polvo amarillo

A una solución de 1-ciclohexil-metil-7-metoxi-1H-indol-3-carbaldehido oxima (170 mg, 0.59 mmol) en diclorometano (5ml) enfriada a 0 °C fue adicionado N-cloro-succinimida (119 mg, 0.89 mmol) y a la mezcla se le permitió calentarse a la temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Bromuro de propargil (8 µl, 0.65 mmol) y trietilamina (9 µl, 0.65 mmol) fueron adicionado y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue purificado con cromatografía flash de columna eluyendo con 60–80 % (v/v) de diclorometano en n-heptano para obtener 3-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (150 mg, 0.37 mmol) como un sólido amarillo.

A una solución de 3-(5-bromometil-isoxazol-3-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (120 mg, 0.31 mmol) en acetonitrilo (3 ml), dietilamina (0.024 ml, 0.34 mmol) fue adicionada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla fue filtrada y el solvente removido *in vacuo*. El residuo fue purificado usando semi-prep-HPLC [método (ii)] para obtener el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (20 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.03-1.09 (2H, m), 1.21 (3H, m), 1.57-1.74 (5H, m), 1.83-1.89 (1 H, m), 2.14 (4H, m), 3.38-3.60 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.27-4.29 (2H, d, J 6.9), 4.69 (2H, s), 6.78 (1H, d, J 7.5), 7.02 (1H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.67-7.69 (1H, d, J 8.1). ESI/MS m/z 394.1 [M+H]⁺, 323.4.

Ejemplo 35

Sal de ácido trifluoroacético 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-([bis-(2-hidroximetil)amino]metil)-isoxazol-3-il)-1H-indol

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 34 usando dietanolamina en vez de pirrolidina. ESI/MS m/z 428.4 $[M+H]^+$, 323.4

Ejemplo 36

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-fluor-3-[5-[(pirrolidin-1-il)metil]-tiofen-2-il]-1H-indol

A una solución enfriada con hielo de 7-fluorindol (2.0 g, 14.8 mmol) en dimetilformamida (50 ml) fue adicionado hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0.88 g, 22.2 mmol) y la mezcla fue agitada durante 15 minutos antes de la adición por goteo de cloruro de bencenosulfonilo (2.26 ml, 17.8 mmol). La mezcla fue luego agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión fue luego diluida con agua (200 ml), extraída con *tert*-butil metil éter (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas lavadas con agua (3 x 100 ml), secadas con sulfato de sodio y concentrada *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 20 % (v/v) acetato de etil en isohexano para obtener 1-bencenosulfonilo-7-fluorindol como un sólido incoloro (3.96 g, 14.4 mmol). A una solución de 1-bencenosulfonilo-7-fluorindol (2.0 g, 7.27 mmol) en dimetilformamida (10 ml) fue adicionada una solución de bromo (0.75 ml, 14.5 mmol) en dimetilformamida (25 ml) por goteo en 3 minutos. La mezcla fue luego agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos y vertida sobre una mezcla de metasulfito de sodio (2g), solución de hidróxido de amoníaco (3 ml), agua (100 ml) y hielo molido (100g). La suspensión resultante fue agitada hasta que todo color había sido descargado y extraído en *tert*-butil metil éter (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (2 x 100 ml), secadas con sulfato de sodio y el solvente removido *in vacuo* para obtener 1-bencenosulfonilo-3-bromo-7-fluorindol como un sólido color salmón (2.35 g, 6.64 mmol).

Una solución de 1-bencenosulfonilo-3-bromo-7-fluorindol (0.5 g, 1.41 mmol), ácido 5-formil-2-tiofeno bórico (0.24 g, 1.55 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.06 g, 0.08 mmol) y trietilamina (0.38 ml, 2.82 mmol) en etanol (4 ml) fue sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 420 s. La suspensión resultante fue concentrada bajo presión reducida y el residuo pasado a través de una almohadilla de sílica eluyendo con diclorometano para obtener 5-(1-bencenosulfonilo-7-fluorindol-3-il)-tiofeno-2-carboxaldehído crudo como un sólido café (0.42 g) el cual fue usado en el paso siguiente sin purificación adicional.

Al 5-(1-bencenosulfonilo-7-fluorindol-3-il)-tiofeno-2-carboxaldehído crudo fue secuencialmente agregado 4 Å tamices moleculares (1 g), pirrolidina (0.44 ml, 5.36 mmol), cianoborohidruro de sodio (0.34 g, 0.54 mmol) y ácido acético glacial (1 gota). La mezcla resultante fue luego agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, filtrada y la costra del filtro lavada con metanol (2 x 30 ml) y diclorometano (20 ml), lavado con solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 15 ml), secado con sulfato de sodio y concentrado *in vacuo*. El residuo fue luego purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 0-10% (v/v) de metanol en diclorometano para obtener 1-bencenosulfonil-7-fluor-3-(5-pirrolidin-1-ylmetiltiofen-2-il)-indol como un aceite amarillo (0.20 g, 0.46 mmol).

1-bencenosulfonil-7-fluor-3-(5-pirrolidin-1-ylmetiltiofen-2-il)-indol (0.20 g, 0.46 mmol) y carbonato de potasio (0.25 g, 1.82 mmol) fueron tratados con una mezcla de metanol y agua (3:1 v/v, 4 ml) y sometida a irradiaciones de microondas a 100 °C por 600 s. La suspensión resultante fue luego concentrada bajo presión reducida y dividida entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica fue separada y la fase acuosa lavada con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio y concentradas *in vacuo*. El residuo fue purificado con cromatografía flash de columna eluyendo con

0-10 % (v/v) de metanol en diclorometano para obtener 7-fluor-3-(5-pirrolidin-1-ylmetil-tiofeno-2-il)-indol como un sólido incoloro (0 10 g, 0 35 mmol)

A una solución de 7-fluor-3-(5-pirrolidin-1-ylmetil-tiofeno-2-il)-indol como un sólido incoloro (0 10 g, 0 35 mmol) en dimetilformamida (3 ml) fue adicionado hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0 03 g, 0 71 mmol) y la mezcla agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Bromometilciclohexano (0 05 ml, 0 39 mmol) fue adicionado y la mezcla agitada a 60 °C durante 18 horas. La suspensión fue luego diluida con agua (30 ml), extraída en tert butil metil éter (2 X 30 ml), las capas orgánicas lavadas con agua (2 x 20 ml), secadas con sulfato de sodio y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 5 % (v/v) de diclorometano en metanol para obtener el compuesto del título (base libre) como un sólido incoloro (0 05g, 0 13 mmol). Este fue disuelto en éter dietílico (3 ml) y tratado con cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1 M) para dar por evaporación el compuesto del título (clorhidrato 1 1) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δH 1 02-1 34 (5H, m), 1 57-1 93 (6H, m), 2 11-2 19 (4H, m), 3 38-3 57 (4H, m), 4 19 (2H, d, J 7 4), 4 65 (2H, s), 6 91-7 36 (4H, m), 7 58 (1H, s), 7 71 (1H, d, J 8 1), ESI-MS m/z 396 9 [M+H]⁺ 326 0.

Ejemplo 37

Clorhidrato de 1(ciclohexil)metil-3-{5-[(dietilamino)metil]-[1,3,4]-oxadiazol-2-il}-7-metoxi-1H-indol

A una suspensión de ácido 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-carboxílico (1 0 g, 3 48 mmol) en diclorometano (20 ml) fue adicionado cloruro de oxalil (0 26 ml, 6 96 mmol) y la reacción agitada durante 3 5 horas. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo resultante redisoluto en diclorometano (20 ml). A la solución fue adicionado hidrazida de ácido cloroacético (1 3 g, 8 97 mmol) y trietilamina (2 9 ml, 20 9 mmol) y la mezcla de reacción agitada durante 4 horas y

luego dejada en reposo de un día para otro. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo resultante purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 50 –1000 % (v/v) de acetato de etil en heptano para dar 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-ácido carboxílico N -(2-cloroacetil)hidrazida (397 mg, 1.05 mmol).

A una solución de 1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3-ácido carboxílico N -(2-cloroacetil)hidrazida (250 mg, 0.662 mmol) en tetrahidrofuran (3 ml) fue adicionado hidróxido de (metoxycarbonilsulfamoyl)tetilamoníaco, sal interna (315 mg, 1.32 mmol) y la mezcla resultante sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue apagada con metanol y el solvente evaporado. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash de columna usando 33 –50% (v/v) de acetato de etil en heptano para dar 3-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (169 mg, 0.47 mmol) como un sólido amarillo. Esta reacción fue repetida en una escala 0.053 mmol para obtener el mismo intermediario (un total de 276 mg, 0.77 mmol).

A una solución de 3-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (92 mg, 0.26 mmol) en tetrahidrofuran (1 ml) fue adicionado dietilamina (0.134 ml, 1.28 mmol) y la mezcla de reacción sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla resultante fue purificada por cromatografía flash de columna para obtener el compuesto del título (87 mg, 0.22 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 2 M, 1 ml, 2 mmol) fue adicionado. El reagente en exceso y el solvente fueron removidos por evaporación para dejar el compuesto del título (clorhidrato 1.1) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 0.97-1.12 (2H, m), 1.15-1.26 (3H, m), 1.46 (6H, t, J 7), 1.53-1.63 (2H, m), 1.63-1.78 (3H, m), 1.8-1.95 (1H, m), 3.44 (4H, q, J 7), 3.98 (3H, s), 4.33 (2H, d, J 7), 4.84 (2H, s), 6.85 (1H, d, J 7), 7.19 (1H, t, J 7.9), 7.73 (1H, d, J 8), 7.94 (1H, s). ESIMS m/z 397.1 [M+H]⁺ 324.4, 270.5.

Ejemplo 38**Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-(5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,3,4]-tiazol-2-il)-1H-indol**

A una solución de 1'-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol-3- ácido carboxílico N -(2-cloroacetil)hidrazida (preparado como se describió en el Ejemplo 37, 50 mg, 0 139 mmol) en tetrahidrofuran (0 5 ml) fue adicionado pentasulfuro de fósforo (62 mg, 0 139 mmol) y la mezcla de reacción sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La reacción fue repetida dos veces en una escala 0 07 mmol. La mezcla de reacción combinada fue vertida dentro de un embudo de separación y diluida con diclorometano (60 ml). Los orgánicos fueron lavados con solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), secados sobre sulfato de magnesio y el solvente removido en vacuo. El residuo resultante fue purificado por cromatografía flash de columna para obtener 3-(5-clorometil-[1 3 4]tiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (186 mg, 0 49 mmol).

A una solución de 3-(5-clorometil-[1,3,4]tiazol-2-il)-1-ciclohexilmetil-7-metoxi-1H-indol (93 mg, 0 25 mmol) en tetrahydrofluran fue adicionada pirrolidina (0 101 ml, 1 235 mmol) y la mezcla sometida a irradiaciones de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante fue purificada por cromatografía flash de columna para dar el compuesto del título (42 mg, 0 1 mmol) como una base libre. La base libre fue disuelta en diclorometano y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1 M, 1ml, 1 mmol) fue adicionado. El reagente en exceso y el solvente fueron removido in vacuo para obtener el compuesto del título como un clorhidrato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0 94-1 1 (2H, m), 1 13-1 23 (3H, m), 1 5-1 75 (8H, m), 1 8-1 9 (5H, m), 2 66-2 73 (4H, m), 3 95 (3H, s), 4 12 (2H, s), 4 23 (2H, d, J T), 6 73 (1H, d, J 7 8), 7 17 (1H, t, J 8), 7 66 (1H, s), 7 77 (1H, d, J 8), EsIMS m/z 411 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 340 0, 324 4, 286 1, 270 5.

Ejemplo 39

Clorhidrato 7-cloro-3-{5-[(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-1-(tetrahidrofuran-4-il)metil-1H-indol

Método para la síntesis de 2,2-dimetil-pirrolidinona

Bromuro de sodio (3.36 g, 89 mmol) fue adicionado por partes a una solución enfriada (0 °) y agitada de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en metanol (200 ml). La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por 30 minutos antes de la adición de metil-4-metil-4-nitropentanoato como solución en metanol (100 ml). La temperatura de la reacción fue mantenida a 0 °C antes de la adición de borohidruro de sodio (7.86 g, 208 mmol) por partes. La reacción fue dejada luego para agitar durante 72 horas, antes de filtración a través de una almohadilla de celita. La costra resultante fue lavada con metanol (150 ml) y el filtrado evaporado para secarlo. El sólido resultante fue triturado con diclorometano (400 ml) y filtrado a través de una almohadilla de celita. Después de lavar la costra con diclorometano (200 ml) el filtrado fue evaporado para dar el producto 2,2-dimetil-pirrolidinona como una goma gns pálida (6.8 g).

Método para la síntesis de clorhidrato de 2,2-dimetil-pirrolidina

Hidruro de aluminio litio (solución en tetrahidrofuran 1M, 120 ml, 120 mmol) fue adicionada lentamente a una solución agitada de 2,2-dimetil-pirrolidinona (6g, 53 mmol) en tetrahidrofuran (150 ml). Una vez concluida la adición, la reacción fue calentada hasta reflujo y agitada en reflujo bajo argón durante 16 horas. Después de este tiempo, a la reacción se le permitió enfriarse a 0 °C, antes de la adición de agua (2.2 ml), solución de hidróxido de sodio al 10.5 (2.2 ml) y agua (6.6 ml) en intervalos de 45 minutos. La lechada resultante fue diluida con éter dietílico (150 ml) y filtrada a través de una almohadilla de celita. La costra fue lavada con éter

dietílico (250 ml) y el filtrado acidificado con ácido clorhídrico (solución en éter dietílico 1 M, 63 ml). El sólido amarillo resultante fue filtrado para obtener clorhidrato de 2,2-dimetil-pirrolidina (4.8 g).

Método para la Síntesis de etil éster de (2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-ácido acético

Etilcloroacetato (0.15 ml, 1.37 mmol), carbonato de potasio (416 mg, 1.5 mmol) y 2,2-dimetil-pirrolidina (0.280 mg, 2.06 mmol) fueron suspendidas en etanol (3 ml) y sometidas a irradiación de microondas al 120 °C durante 45 minutos. La mezcla resultante fue suspendida en éter dietílico (30 ml), extraída con ácido clorhídrico 2M (30 ml) y la capa orgánica descargada. La capa acuosa fue tratada con un exceso ligero de solución de hidróxido de sodio 4 N y extraída en éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el solvente removido bajo presión reducida para obtener etil éster de (2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-ácido acético (156 mg).

El compuesto del título fue preparado siguiendo el método del Ejemplo 1 usando 7-cloroindol en vez de 7-metoxiindol, tolueno-4-ácido sulfónico tetrahidropiran-4-ylmetil éster (preparado como se describió en el Ejemplo 14) en vez de bromuro de ciclohexilmetil y etil éster de (2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-ácido acético en vez de metil éster de N,N-dimetilglicina. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (10H, m), 2.22 (5H, m), 3.35 (2H, m), 3.59 (1H, br, s), 3.91 (2H, d, J 7.1), 4.12 (1H, br, s), 4.52 (2H, d, J 7.1), 4.71 (1H, br, s), 4.95 (1H, br, s), 7.23 (1H, t, J 7.6), 7.32 (1H, d, J 7.6), 8.08 (1H, s), 8.13 (1H, d, J 7.6). ESI/MS m/z 429.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-{5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]tiadiazol-3-il}-1H-indol-7-carbonitrilo

Una suspensión de [3-(7-bromo-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-metanol (preparado de 7-bromoindol como se describió en el Ejemplo 7, 2 x 250 mg, 0.16 mmol) cianuro de zinc(II) (2 x 72 mg, 0.61 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina)-paladio(0) (2 x 21 mg, 18.3 µmol) en DMF (2 x 4 ml) fue sometido a irradiaciones de microondas a 200 °C durante 5 minutos usando un Emrys™ Optimizer EXP. Las reacciones fueron combinadas y vertidas dentro de un embudo de separación, a este fue adicionado diclorometano (aprox 50 ml). Los orgánicos fueron lavados sucesivamente con agua (2 x 20 ml), solución acuosa de HCL 1M (20 ml) y salmuera (20 ml), secadas sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente removido in vacuo. El aceite resultante fue purificado por cromatografía flash de columna eluyendo con 50 –100 % (v/v) de diclorometano en heptano y luego éter dietílico para dar 1-ciclohexilmetil-3-(5-hidroximetil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-1H-indol-7—carbonitrilo (416 mg, 1.18 mmol) como un aceite amarillo claro que se cristalizó en reposo.

A una solución de 1-ciclohexilmetil-3-(5-hidroximetil-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-1H-indol-7—carbonitrilo (416 mg, 1.18 mmol) en diclorometano (40 ml) fue adicionado cloruro de metanosulfonilo (0.110 ml, 1.42 mmol) y trietilamina (0.214 ml, 1.53 mmol) secuencialmente. A la reacción se le permitió agitarse por 1 hora y luego fue vertida dentro de un embudo de separación. Los orgánicos fueron lavados con solución acuosa de carbonato de sodio 2M (20 ml), salmuera (20 ml), secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y el solvente removido in vacuo para obtener éster de ácido metasulfónico 3-(7-ciano-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylmetil (503 mg, 1.17 mmol) el cual fue usado sin purificación adicional.

A una solución de éster de ácido metasulfónico 3-(7-ciano-1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)-[1,2,4]tiadiazol-5-ylmetil (120 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (3 ml) fue adicionado pirrolidina (0.12 ml, 1.4 mmol) y la reacción sometida a irradiaciones de microondas a 100 °C durante 5 minutos. La reacción fue purificada directamente

por cromatografía flash de columna eluyendo con diclorometano luego 25 –50 % (v/v) de acetato de etil en heptano para obtener el compuesto del título (71 mg, 0 175 mmol) como una base libre La base libre (35 mg, 0 086 mmol) fue disuelta en diclorometano (2 ml) y cloruro de hidrógeno (solución en éter dietílico 1M) fue adicionado La mezcla fue concentrada in vacuo para obtener el compuesto del título como un clorhidrato 1 1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1 06-1 36 (7H, m), 1 62-1 80 (5H, m), 1 91-2 07 (1H m), 2 09-2 34 (2H, br, m), 3 35-4 20 (4H, br, m), 4 42 (2H, d, J 7), 5 07 (2H s), 7 37 (1H, t, J 8), 7 69 (1H, dd, J7, 1), 8 23 (1H s), 8 84 (1H, dd, J8 1) EsIMS m/z 406 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 41

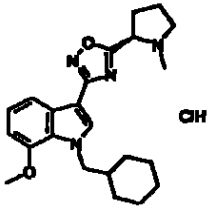
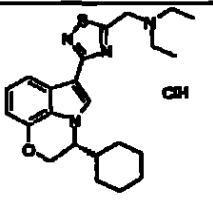
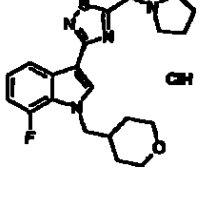
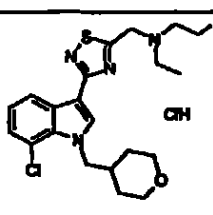
Determinación in-vitro de la eficacia y potencia a los receptores de CB1 humanos expresados en células de CHO

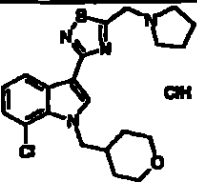
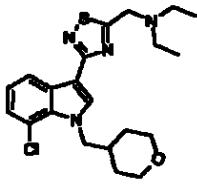
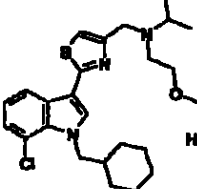
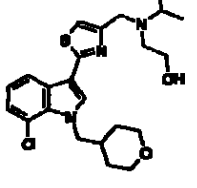
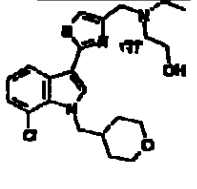
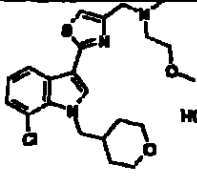
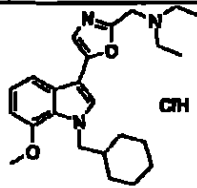
Células de Hamster Chino que expresan el receptor de CB1 humanos y un gen reportero de luciferasa fueron suspendidos en una mezcla nut de fenol rojo/DMEM/F-12 libre de suero que contiene penicilina/estreptomicina (50 U/ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y fungizona (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y sembrada en platos de 96 columnas a una densidad de 3×10^4 células por columna (volumen final 100 μl) Las células fueron incubadas de una día para otro (aproximadamente 18 horas a 37 °C, 5 % CO_2 /95 % aire) antes del ensayo El compuesto de prueba (solución 10 mM en dimetilsulfoxido) fue diluido en una mezcla nut F12 para obtener un rango de soluciones stock de 0 11 mM a 0 11 nM Las soluciones stock (10 μl) fueron adicionadas directamente a las columnas relevantes Los platos fueron incubados a 37 °C durante 5 horas para permitir la expresión agonista-inducida de la encima de luciferasa Bajo luz ligera, sustrato LucLite (Packard reconstituida segun instrucciones del fabricante, 100 μl) fue adicionado a cada columna Los platos fueron cubiertos con Sellos Superiores y luego incubados a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de contar

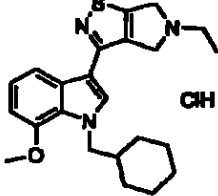
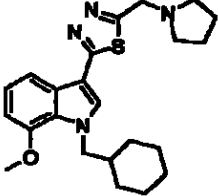
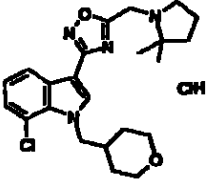
sobre el Packard TopCount (contador de fotón simple, tiempo de conteo 0 01 minuto, 5 minutos de demora en conteo)

Una curva del "mejor ajuste" fue establecida por el método de los mínimos cuadrados al gráfico de conteos por segundo (CPS) contra concentración del compuesto (M) para obtener el valor EC₅₀ La tabla 1 muestra el valor pEC₅₀ obtenido para algunos de los compuestos representativos de la invención

Tabla No 1

Ejemplo	Nombre químico	Estructura química	pEC ₅₀
<u>2G</u>	<u>Clorhidrato de (R)-1-(Ciclohexil)metil-7-metoxi-3-[5-(1-metilpirrolidin-2-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-1H-indol</u>		7 5
<u>13</u>	<u>Clorhidrato de (R)-3-(ciclohexil)-6-[5-[(dietilamino)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il]-2,3-dihidro-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina</u>		8 1
<u>14 B</u>	<u>Clorhidrato de 7-fluor-3-[5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		7 3
<u>15 A</u>	<u>Clorhidrato de 7-cloro-3-[5-[[N-etil-N-(2-metoxetil)amino]metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		8 0

<u>15 B</u>	<u>Clorhidrato de 7-cloro-3-(5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		7 7
<u>15 C</u>	<u>Clorhidrato de 7-cloro-3-(5-[(N-etil-N-(2-hidroximetil)amino)metil]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		8 0
<u>20</u>	<u>Clorhidrato de 7-cloro-1-(ciclohexil)metil-3-(4-[(N-isopropil-N-(2-metoxietil)amino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1H-indol</u>		8 3
<u>23 B</u>	<u>Sal de ácido trifluoroacético (R) -3-ciclohexil-6-(4-[(N-etil-N-isopropilamino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-2,3-dihidropirrol-1,2,3-de]-1,4-benzoxazina</u>		8 0
<u>23 C</u>	<u>7-cloro-3-(4-[(N-etil-N-(2-hidroxietil)amino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		7 9
<u>23 D</u>	<u>7-cloro-3-(4-[(N-etil-N-(2-hidroxietil)amino)metil]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol</u>		8 2
<u>32</u>	<u>Clorhidrato de 1-(ciclohexilmetil-3-[2-[(dietilamina)metil]-[1,3]-oxazol-5-il]-7-metoxi-1H-indol</u>		7 3

33	Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-3-(5-etil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d]isotiazol-3-il)-7-metoxi-1H-indol		7 1
38	Clorhidrato de 1-(ciclohexil)metil-7-metoxi-3-{5-[(pirrolidin-1-il)metil]-[1,3,4]-tiazol-2-il}-1H-indol		7 1
39	Clorhidrato 7-cloro-3-{5-[(2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}-1-(tetrahidrofuran-4-il)metil-1H-indol		7 5

Ejemplo 42

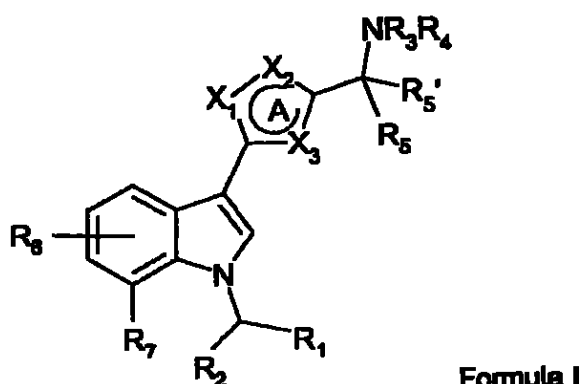
Latencia del batido de la Cola en Ratones

Los ratones fueron entrenados para sentarse quietos en una aparato de batido de cola (Ugo Basile, Italia) mientras la latencia del batido de cola fue medida La cola fue expuesta a un rayo focalizado de radiación de calor en un punto aproximadamente a 2.5 cm de la punta La latencia de batido de la cola fue definida como el intervalo entre la aplicación del estímulo térmico y el recogimiento de la cola Un corte de 12 segundos fue empleado para prevenir daño del tejido Cuatro grupos de ocho ratones fueron tratados con vehículo o una o tres dosis del compuesto del título administrado intravenosamente (vehículo 10 % Tween-80 en solución salina, volumen de la inyección 10 ml/kg) La latencia del batido de la cola fue medida antes de la administración del compuesto de prueba y a intervalos regulares (típicamente 20, 40, y 60 minutos) después de la administración del compuesto El ED₅₀ fue calculado como T_{max}

Los compuestos de los Ejemplos 2G, 13, 14B, 15^a 15B, 15C, 20, 23B, 23 C, 23 D y 39 incrementaron significativamente la latencia del batido de cola con un $ED_{50} < 5 \mu\text{mol/kg}$

REIVINDICACIONES

1 Un derivado de (indol-3-il)-heterociclo que tiene la formula general I



Donde

A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros Donde X_1 , X_2 y X_3 son seleccionados independientemente de N, O, S y CR,

R es H o $C_{(1-4)}$ alquil o

R , cuando esta presente en X_2 o X_3 puede formar conjuntamente con R_3 un anillo de 5 – 8 miembros

R_1 es un anillo carbocíclico saturado de 5 a 8 miembros, opcionalmente conteniendo un heteroátomo seleccionado de O y S

R_2 es H, CH_3 o CH_2-CH_3 o

R_2 esta unido con R_7 para formar una anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, heteroátomo que esta fijado al posición 7 del anillo de indol,

R_3 y R_4 son independientemente H, $C_{(1-5)}$ alquil o $C_{(3-7)}$ cicloalquil, los grupos alquil están opcionalmente sustituidos con OH, $C_{(1-4)}$ alquiloxi, $C_{(1-4)}$ alquitio, $C_{(1-4)}$ alquilsulfonil, CN o halógeno, o

R_3 conjuntamente con R_4 y el N al cual ellos están pegados forman un anillo de 4 -8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado

de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno, o

R₃ junto con R₅ forma un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y que es opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno, o

R₃ junto con R, cuando esta presente en X₂ o X₃, forman un anillo de 5-8 miembros,

R₅ es H o C₍₁₋₄₎alquil o

R₅ junto con R₃ forma un anillo de 4 - 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, o halógeno

R₅ es H o (C₁₋₄)alquil

R₆ representa 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, C₍₁₋₄₎alquiloxi-C₍₁₋₄₎alquil, CN o halógeno,

R₇ es H, C₍₁₋₄₎ alquil, C₍₁₋₄₎ alquiloxi, CN o halógeno o

R₇ es unida conjuntamente con R₂ para formar un anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, heteroátomo que está pegado a la posición 7 del anillo de indol, o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos

2 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de la reivindicación 1, donde R₂ es H o esta unida con R₇ para formar un anillo de 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de O y S, átomo que está pegado a la posición 7 del anillo de indol

3 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de las reivindicaciones 1 o 2, donde R, R₃, R₅ y R₆ son H

- 4 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3 donde R₁ es ciclohexil o tetrahidropiranyl
- 5 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 donde el heterociclo A es 1,2,4-oxadiazola (X₁ es N, X₂ es O, X₃ es N), 1,2,4-tiadiazola (X₁ es N, X₂ es S, X₃ es N) y tiazola (X₁ es S, X₂ es CR, X₃ es N)
- 6 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de la reivindicación 1 es seleccionado de
- 7-cloro-3-(5-[[N-etil-N-(2-metoxietil)amino]metil]]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol
 - 7-cloro-3-{5-[[pirrolidin-1-il]metil]]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
 - 7-cloro-3-(5-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil]]-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
 - 7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilamino]metil]]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
 - 7-cloro-3-(5-[[N-etil-N-(2-hidroxietil)amino]metil]]-[1,2,4]-tiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
 - 7-cloro-3-(4-[[N-etil-N-(2-metoxietil)-N-metilamino]metil]]-[1,3]-tiazol-2-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
 - 7-cloro-3-(5-[[2,2-dimetil-pirrolidin-1-il]metil]]-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-1-(tetrahidropiran-4-il)metil-1H-indol,
- o sales farmacéuticamente aceptables de ellos
- 7 El derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para usar en terapias

- 8 Un compuesto farmacéutico que incluye derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6 con auxiliares farmacéuticos aceptables
- 9 El uso de un derivado de (indol-3-il)-heterociclo de la Formula I como se definió en la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor
- 10 Un método de tratamiento de dolor tal como un dolor peri-operativo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de cáncer y dolor y espasmodicidad asociada con múltiple esclerosis, mediante la administración a un paciente en necesidad de una cantidad terapéuticamente efectiva de un derivado de (indol-3-il)-heterociclo de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 6

RESUMEN

La presente invención se relaciona con derivados del (indol-3il)-heterociclo, para compuestos farmacéuticos que los incluyen y para el uso de estos derivados de (indol-3il)-heterociclo en terapias, principalmente en el tratamiento del dolor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	A61K31/4245	C07D413/04	C07D413/14	A61P29/00	C07D403/04
	A61K31/454	A61K31/4196	C07D417/04	C07D498/06	A61K31/5383
	C07D417/14	A61K31/427	A61K31/422	C07D513/04	A61K31/425

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36590 A (ROBERTSON ALAN DUNCAN , AMRAD OPERATIONS PTY LTD (AU), MOLONEY PETER G) 10 May 2002 (2002-05-10) cited in the application claims 1,14-18, example 3	1-10
A	WO 2004/000832 A (COWLEY PHILLIP MARTIN , TIERNEY JASON (GB), YORK MARK (GB), CAIRNS JAM) 31 December 2003 (2003-12-31) page 1, paragraph 1, claim 1, table 1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents	
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
E* earlier document but published on or after the international filing date	X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	A document member of the same patent family
T* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 2005	21/06/2005

Name and mailing address of the ISA European Patent Office P.B. 5516 Palantian 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-8016	Authorized officer Seymour, L
--	--------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050833

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/050833**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

1. ☒ Claims Nos. _____
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos. _____
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
3. ☐ Claims Nos. _____
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050833

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236590 A	10-05-2002	WO 0236590 A1	10-05-2002
		AU 1366802 A	15-05-2002
		CA 2427394 A1	10-05-2002
		EP 1339710 A1	03-09-2003
		JP 2004517822 T	17-06-2004
		US 2004034073 A1	19-02-2004
WO 2004000832 A	31-12-2003	AU 2003250245 A1	06-01-2004
		BR 0311960 A	22-03-2005
		CA 2490141 A1	31-12-2003
		WO 2004000832 A1	31-12-2003
		NZ 537143 A	27-05-2005

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 2004 831 WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEAA16	
International application No PCT/EP2005/050833		International filing date (day/month/year) 28 02 2005	Priority date (day/month/year) 05 03 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4245, C07D413/04, C07D413/14, A61P29/00, C07D403/04, A61K31/454, A61K31/4186, C07D417/04, C07D498/08, A61K31/5383, C07D417/14, A61K31/427, A61K31/422, C07D513/04, A61K31/425, A61K31/42, C07D409/04, A61K31/404			
Applicant AKZO NOBEL N V et al			
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3 This report is also accompanied by ANNEXES comprising a ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets as follows ☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)			
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the opinion ☐ Box No II Priority ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 08 08 2005		Date of completion of this report 31 01 2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 0 Tx 523856 epmu d Fax +49 89 2399 4485		Authorized Officer Seymour, L Telephone No +49 89 2399 	

Box No I Basis of the report

- 1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
- 2 With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*

Description, Pages

1-56 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*
- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "

Box No 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 10 with respect to industrial applicability
because
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos as above 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
 - ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions
 - ☐ See separate sheet for further details

Box No. 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	1-10
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-10
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-9
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

see separate sheet

Re Item III

Claim 10 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT)

8

Re Item V

- 1 Reference is made to the following documents

D1 WO-A-02 36590 D2 WO-A-04 00832

- 2 The subject-matter of the present claims is new (Article 33(2) PCT)

8

The cannabinoid agonists of D1 differ from the present compounds in the substituent at position 1 of the indole ring (cf. definition of present R₁ with definition of Het and Z in R₆ of D1) and in the nature of substitution at the oxadiazole ring (see D1, definition of R₁)

The cannabinoid agonists of D2 differ from the present compounds in the definition of the substituent at position 3 of the indole ring

- 3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The problem underlying the present application lies in the provision of further cannabinoid agonists (see p. 2, lines 12 - 13)

The cannabinoid agonists of D1 and D2 differ substantially in structure from the present compounds (see point 2). The present activity has been substantiated for a representative number of compounds (see Table 1). An inventive step can therefore be acknowledged

8

- 4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No

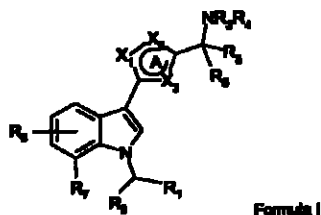
PCT/EP2005/050833

For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCTd3	
(21) N° de solicitud 06-008178		(51) Int Cl A61K 31/4245	
22) Fecha de solicitud 04/09/06		(71) Solicitante(s) AKZO NOBEL N V	
(30) Prioridad	(31) 60/550,583 04100802 8 04103901 7	(32) 05/03/2004 05/03/2004 12/08/2004	(33) US EP EP
		(72) Inventor(es) JULIA ADAM WORRALL Y OTROS	
		(74) Apoderado EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional 05/10/2006	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha 29/09/2005	
	Fecha de presentación de la solicitud 28/02/2005	N° publicación WO 2005/089754 A1	
	No de solicitud PCT/EP2005/050833		
(54) Título DERIVADOS DE (INDOL-3-IL)-HETEROCICLO COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR CANNABINOIDE C1			

REIVINDICACIONES

1 Un derivado de (indol-3-il)-heterociclo que tiene la formula general I



Donde
A representa un anillo heterociclico aromatico de 5 miembros
Donde X₁, X₂ y X₃ son seleccionados independientemente de N, O, S y CR,
R es H o C₁₋₄ alquil o
R cuando esta presente en X₂ o X₃, puede formar conjuntamente con R₃ un anillo de 5 – 8 miembros,
R₁ es un anillo carbociclico saturado de 5 a 8 miembros, opcionalmente conteniendo un heteroátomo seleccionado de O y S,
R₂ es H CH₃ o CH₂-CH₃ o
R₂ esta unido con R₇ para formar una anillo de 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo seleccionado de

O y S heteroátomo que esta fijado al posición 7 del anillo de indol,
R₃ y R₄ son independientemente H, C₁₋₈alquil o C₃₋₇cicloalquil los grupos alquil están opcionalmente sustituidos con OH C₁₋₄alquiloxy C₁₋₄alquilo C₁₋₄ alquilsulfonyl CN o halógeno o
R₃ conjuntamente con R₄ y el N al cual ellos están pegados forman un anillo de 4 –8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S, y el cual es opcionalmente sustituido con OH C₁₋₄ alquil C₁₋₄ alquiloxy C₁₋₄alquiloxy-C₁₋₄alquil o halógeno, o
R₃ junto con R₅ forma un anillo de 4 – 8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O y S y que es opcional mente sustituido con OH, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alquiloxy C₁₋₄alquiloxy-C₁₋₄alquil o halógeno, o
R₃ junto con R, cuando esta presente en X₂ o X₃, forman un anillo de 5-8 miembros,
R₅ es H o C₁₋₄alquil, o
R₅ junto con R₃ forma un anillo de 4 –8 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

134

Expediente No		06088178	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		
Observaciones Arte final			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,936
FECHA AGOSTO 28 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-088178- -000001-0000
Fes 2006-09-04 17 31 44 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYN
Ere 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 115

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	48872306	28/08/2006	28,856,500 00

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

CANT	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	\$ 463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

INSALABLE _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N° _____

6 11214-891-041-1

136136

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 4- Sep - 6

Camara 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax. 350 52 20
E-mail info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
 2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
 Apoderado(a) y/o Representante de
AKZO NOBEL N V

REFERENCIA	Radicación No	6 88178
	Solicitud internacional	EP2005/050833
	Fecha inicio fase nacional	05/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No	12396

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

1 Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art 36 2 b) del tratado PCT

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

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 OCT 2008 alvarado

22