

QT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-113679

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: DERIVADOS DE TETRAAZABENZO (E) AZULENO Y SUS ANALOGOS.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/551 // A61P43/00.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 08de Noviembre de 2006

P2006/000211

(SS)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-12-06

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)Nombre: PFIZER PRODUCTS INCDirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 797827478ta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1. KIMBERLY O'KEEFE CAMERON, 2. RICHARD LOUIS ELLIOT, 3.
MARLYS HAMMONDDirección: (1 y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.3. 110 Gleneagles Drive, Blue Bell, Pennsylvania 19422, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001469Fecha Mayo 13, 2005Publicación Internacional No. WO 2005/116034Fecha Diciembre 8, 2005

4

Título (54) DERIVADOS DE TETRAAZABENZO [E] AZULENO Y SUS ANALOGOS.Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, 487/14, 519/00, A61K 31/551,
A61P 43/00

Prioridad

SI



N



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

60/574,033

5

Comprobante de pago No. 06 -86.182

Fecha

Noviembre 8, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple

☒

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 Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113679-00000-0000
Pag: 2006-11-08 17:17:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTEYII
Evo: 379 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 86,182
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2006

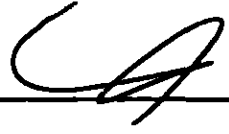
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	950-00110-6	32198849	07/11/2006	3,704,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

●
SGN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
 C. G. 0138
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
 RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002
 MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RIVERA IGLESIAS
C. G. E. 773
TRANSDUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRACION No. 0130 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA**(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)**

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 de Noviembre de 2005
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

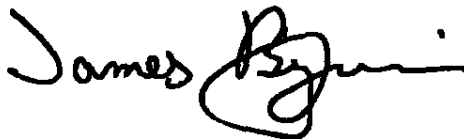
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
- This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp 10. Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

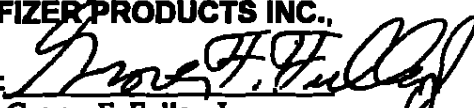
domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,
By: 
Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss.:

467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Heitor Z. Killian
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILED PAID \$3.00

MAY 22 2 2015

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilham



SUSAN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 01K3011671
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 1st day of Nov. 2005
Susan E. Kilham

10
11

**El suscrito GEORGE ANDREW LEWIS Notario Público de Town de Slough
en Berkshire, debidamente autorizado bajo juramento, ejerciente de dicha
ciudad,
por el presente certifico y testifico que las firmas del documento precedente
son auténticas.**

CESION

**EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial
en la antedicha ciudad de Slough, el 7 de septiembre de 2006.**

**GEORGE ANDREW LEWIS
Notario Público
(Sello Oficial)**

11
12

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. Fue firmado por: **George Andrew Lewis**

3. Que actuó en su calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello del mencionado **Notario Público**

Se certifico

5. En Londres

6. El 11 de septiembre de 2006

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número **H185488**

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por **J. Evans**
Secretario de Estado.

CESION

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

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

(Fdo) Kimberly O'Keefe CAMERON 15 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – Kimberly O'Keefe CAMERON

(Fdo) Richard Louis ELLIOTT 15 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – Richard Louis ELLIOTT

(Fdo) Mariys HAMMOND 12 de abril 2005 – Reino de Prusia, PA, USA.
Lugar, fecha y firma – Mariys HAMMOND

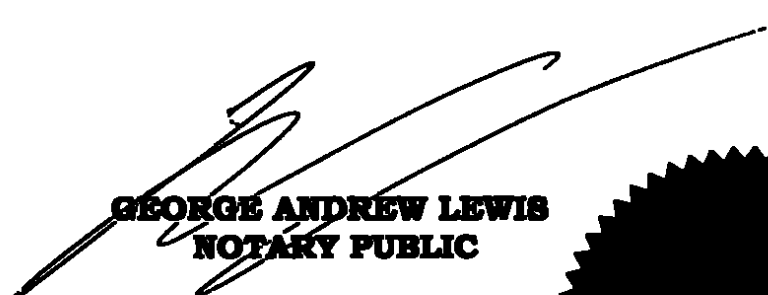
**I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

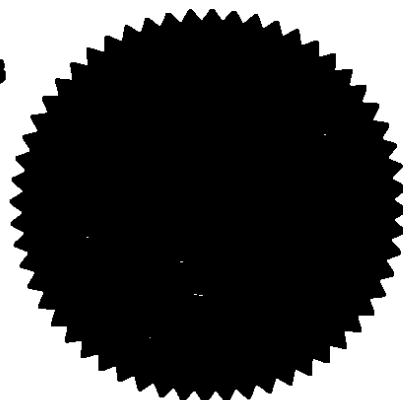
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signature stated on the attached document presented before me are
genuine.**

ASSIGNMENT

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 7th day of September Two
Thousand and Six**


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

15

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 11 September 2006

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

8. Number/sous No

H135438

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Evans



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

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

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

Kimberly O'Keefe Cameron
Place, date and signature - Kimberly O'Keefe CAMERON



Richard Louis Elliott
Place, date and signature - Richard Louis ELLIOTT



King of Prussia, PA USA Mary Hammond April 12, 2005
Place, date and signature - Marlys HAMMOND

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116034 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 487/04,
487/14, 519/00, A61K 31/551, A61P 43/00

(74) Agents: FULLER, Grover, R., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackie, Pfizer Inc., MS8260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001469

(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(22) International Filing Date: 13 May 2005 (13.05.2005)

(29) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/574,033 25 May 2004 (25.05.2004) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC.⁷ [US/US]; Eastern Point Road, Gro-
ton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): CAMERON, Kim-
berly, O'Keefe [US/US]; Pfizer Global Research & De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
KILJOTT, Richard, Louis [US/US]; Pfizer Global Re-
search & Development, Eastern Point Road, Groton, CT
06340 (US). HAMMOND, Mariya [US/US]; 110 Glens-
glen, Blue Bell, PA 19422 (US).

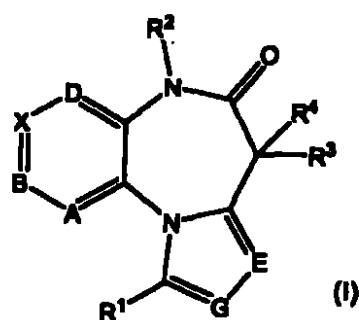
Published:

— with international search report

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

WO 2005/116034 A1

(54) Title: TETRAAZABENZO[E]AZULENE DERIVATIVES AND ANALOGS THEREOF



(57) Abstract: This invention relates to CCK-A agonists of Formula (I) wherein R¹-R⁴, A, B, X, D, E and G are as defined in the specification, as well as, among other things, pharmaceutical compositions containing the compounds and methods of use of the compounds and compositions. The compounds are useful in treating obesity.

Tetrazabenzoleisazulone Derivatives and Analogs Thereof**Field of the Invention**

This invention relates to compounds of Formula (I), pharmaceutical compositions comprising the compounds, either alone or in combination with other pharmaceutical agents, methods of use of the compounds and combinations, and intermediates and methods useful in the preparation of the compounds. The compounds of Formula (I) are agonists of the cholecystokinin-A (CCK-A) receptor and are therefore useful, for example, for weight management and the treatment of obesity and associated diseases.

Background of the Invention

Obesity is a major public health concern because of its increasing prevalence and associated health risks. Moreover, obesity may affect a person's quality of life through limited mobility and decreased physical endurance as well as through social, academic and job discrimination.

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

Recent studies have found that obesity and its associated health risks are not limited to adults, but also affect children and adolescents to a startling degree. According to the Center for Disease Control, the percentage of children and adolescents who are defined as overweight has more than doubled since the early 1970s, and about 15 percent of children and adolescents are now overweight. Risk factors for heart disease, such as high cholesterol and high blood pressure, occur with increased frequency in overweight children and adolescents compared with normal-weight subjects of similar age. Also, type 2 diabetes, previously considered an adult disease, has increased dramatically in children and adolescents. Overweight conditions and obesity are closely linked to type 2 diabetes. It has recently been estimated that overweight adolescents have a 70% chance of becoming overweight or obese adults. The probability increases to about 80% if at least one parent is overweight or obese. The most immediate consequence of being overweight as perceived by children themselves is social discrimination.

There are possible adverse health consequences of being overweight or obese as such individuals are at increased risk for ailments (co-morbidities) such as hypertension, dyslipidemia, type 2 (non-insulin dependent) diabetes, insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, coronary heart disease, angina pectoris, congestive heart failure, stroke, gallstones, cholecystitis, cholelithiasis, gout, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and respiratory problems, gall bladder disease, certain forms of cancer (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon) and psychological disorders (such as depression, eating disorders, distorted body image and low self esteem). The negative health consequences of obesity make it the second leading cause of preventable death in the United States and

17
18

Impart a significant economic and psychosocial effect on society. See, McGinnis M, Foegle WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993).

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

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

Cholecystokinin (CCK) is a brain-gut peptide that acts as a gastrointestinal hormone, neurotransmitter and neuromodulator in the central and the peripheral nervous systems. Cholecystokinin is a peptide that exists in multiple active forms of varying lengths (e.g. CCK-58; CCK-39; CCK-33; CCK-8; and CCK-4), with different forms predominating in different species. Cholecystokinin-58 is the major molecular form in man, dog and cat but not in pig, cattle or rat intestine. See, e.g., G.A. Eberlein, V.E. Eysselein and H. Goebell, 1988, *Peptides* 9, pp. 993-998. CCK's peripheral effects, where the O-sulfated octapeptide CCK-8S is believed to be the predominate form, are centered on its role as a gastrointestinal satiety factor.

It has been shown that CCK is released from mucosal I-cells of the duodenum and jejunum in response to a meal, particularly in response to fat or protein in the meal. Once released, CCK initiates a number of responses coordinated to promote digestion and regulate food intake, including mediating bile emptying from the gall bladder, regulating the release of digestive enzymes from the pancreas, controlling gastric emptying by regulation of the pyloric sphincter, as well as neuronal signaling to the CNS (central nervous system) via vagal afferent neurons.

Within the CNS, CCK has been found in numerous anatomical locations, including the cerebral cortex, hippocampus, septum, amygdala, olfactory bulb, hypothalamus, thalamus, parabrachial nucleus, raphe nucleus, substantia nigra, ventral mesencephalon, nucleus tractus solitarius, ventral medulla, and spinal cord. See, e.g., T. Hokfelt et al., 1988, *J. Chem. Neuroanat.* 1, pp. 11-52; J.J. Vanderhaeghen, J.C. Signeu and W. Gepts, 1975, *Nature* 257, pp. 604-605; and J.J. Vanderhaeghen and S.N. Schiffmann (1992) pp.38-58, Eds. C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen and L.L. Iversen, Oxford University Press, Oxford.

Neuronal CCK is believed to mediate a number of events within the CNS,

including modulating dopaminergic neurotransmission and anxiogenic effects, as well as affecting cognition and nociception. See, e.g., J.N. Crawley and R.L. Corwin, 1994, *Peptides*, 15:731-755; N.S. Baber, C.T. Dourish, and D.R. Hill, *Pain* (1989), 39(3), 307-28; and P. De Tullio, J. Delarge and B. Pirotta, *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2000), 9(1), 129-148.

5 Cholecystokinin has been shown to mediate its diverse hormonal and neuromodulatory functions through two receptor subtypes: the CCK-A (CCK₁) and CCK-B (CCK₂) subtypes (see, e.g., G.N. Woodruff and J. Hughes, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1991), 31: 469-501), both of which have been sequenced and cloned from rats (see, e.g., S.A. Wank et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 8691-8695) and humans (see, e.g., J.R. Pleegna et al., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189, pp. 296-303).

10 Both CCK-A and CCK-B receptor subtypes belong to the seven transmembrane G-protein-coupled superfamily of receptors. The nucleotide sequences of the peripheral CCK-A receptor and central CCK-A receptor are identical in humans; likewise, the human CCK-B receptor and gastrin receptor have been found to be identical. See, e.g., S.A. Wank et al., (1994), *NY Acad. Sci.* 713, pp. 49-68.

15 The CCK-A receptor is located predominately in the periphery, including pancreatic acinar cells, pyloric sphincter, gall bladder, and vagal afferents, where it mediates pancreatic exocrine secretion, gastric emptying and gall bladder contraction, and transmits post-prandial satiety signals to the CNS. In addition, the CCK-A receptor is found in discrete regions within the CNS, including the nucleus tractus solitarius, area postrema, and the dorsal medial hypothalamus. The CCK-B receptor is located predominately in the CNS, and is less predominant in the periphery.

20 A number of studies suggest that CCK mediates its satiety effect through the CCK-A receptor, which relays the postprandial satiety signal via the vagal afferents to the CNS. See, e.g., G.P. Smith et al., *Science* 213 (1981) pp. 1036-1037; and J.N. Crawley et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 (1991) pp. 1076-1080. For example, it has been reported that CCK and CCK agonists can decrease food intake in animals, including rats (see, e.g., J. Gibbs, R.C. Young and G.P. Smith, 1973, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 84:488-95), dogs and primates (including man) (see, e.g., B.A. Himick and R.E. Peter, 1994, *Am. J. Physiol.* 267:R841-R851; Y. Hirose et al., 1993, *Am. J. Physiol.* 265:R481-R486; and K.E. Asin et al., 1992, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42:699-704), and that this anorectic effect is mediated via the CCK-A receptor located on vagal afferent fibers (see, e.g., C.T. Dourish, 1992, in *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*, C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen and L.L. Iversen, editors, Oxford University Press, New York, NY, pp. 234-253; G.P. Smith and J. Gibbs, 1992, in *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*, C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen and L.L. Iversen, editors, Oxford University Press, New York, NY, pp. 166-182; J.N. Crawley and R.L. Corwin, 1994, *Peptides*, 15:731-755; and G.P. Smith et al., 1981, *Science* 213, pp.1036-1037).

35 Other lines of evidence supporting the involvement of the CCK-A receptor in regulating food intake include the finding that OLETF rats (which lack the CCK-A receptor) are insensitive to the anorexigenic action of CCK. Also, it has been reported that CCK-A selective antagonists, but not CCK-B antagonists, block the anorectic actions of CCK and CCK analogs and increase feeding in animals (see, e.g., G. Hewson et al., 1988, *Br. J. Pharmacol.* 93:79-84; R.D. Reidelberger and M.F. O'Rourke, 1989, *Am. J. Physiol.* 257: R1512-R1518; T.H. Moran et al., 1993, *Am. J. Physiol.* 265:R620-R624; and M. Covasa and R.C. Ritter, *Peptides* (New York, NY, US) (2001), 22(8), 1339-1348), including humans (see, e.g., O.M. Wolkowitz et al., 1990, *Biol. Psychiatry*, 28:169-173).

18
19

Finally, it has been reported that infusion of CCK or selective CCK-A agonists reduces meal size and caloric intake in animals, including humans (see, e.g., L. Degan et al., *Peptides* (New York, NY) (2001), 22(8), 1265-1269; H.R. Kissileff et al., *Am J Clin Nutr* 34 (1981), pp. 154-160; A. Ballinger et al., *Clin Sci* 89 (1995), 375-381; and R.J. Lieveise et al., *Gastroenterology* 106 (1994), 1451-1454.

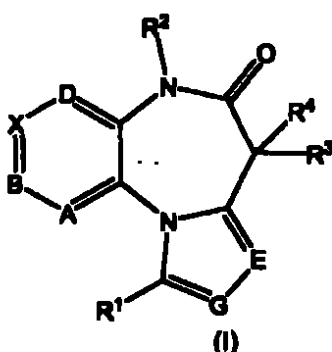
The development of non-peptidic CCK-A agonists has been reported in the literature. For example, Sanofi has reported in U.S. patent No. 5,798,353 that certain 3-acylamino-5-(polysubstituted phenyl)-1,4-benzodiazepin-2-ones act as CCK-A agonists. Certain 1,5-benzodiazepinones have been reported to be CCK-A agonists having anorectic activity in rodents (see, e.g., E.E. Sugg et al., (1998) *Pharmaceutical Biotechnology* 11 (Integration of Pharmaceutical Discovery and Development): 507-524).

R.G. Sherrill et al., in *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2001), 11(9), 1145-1148 disclose certain 1,4-benzodiazepines as being peripheral CCK-A receptor agonists with anorectic activity in rat feeding models. A series of 3-(1H-indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines is discussed by B.R. Henke et al. in *J. Med. Chem.* (1997), 40(17), 2706-2725 and *J. Med. Chem.* (1998), 39(14), 2655-2658 as being orally active CCK-A agonists.

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

Summary

The present invention relates to a compound of Formula (I)



wherein A, B, X, D, E and G are independently $-C(R^5)-$ or $-N-$,

with the proviso that no more than two of A, B, X and D are N at the same time and at least one of E and G is N;

R^1 is selected from the group consisting of (C_2-C_6) alkyl, halo-substituted (C_1-C_6) alkyl-, (C_1-C_6) alkylamino-, $d(C_1-C_6)$ alkylamino-, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl-, $d(C_1-C_6)$ alkylamino (C_1-C_6) alkyl-, aryl, aryl (C_1-C_6) alkyl-, heteroaryl-A, heteroaryl-A (C_1-C_6) alkyl-, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A, 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A (C_1-C_6) alkyl- and a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl- and, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is selected from said group and a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl;

where heteroaryl-A is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, indolyl, 2-pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, pyrazinyl and pyrazolyl,

and the partially or fully saturated heterocycle-A is selected from the group consisting of pyranyl, morpholyl and tetrahydrofuranyl,

and where the aryl, heteroaryl-A, partially or fully saturated heterocycle-A or partially or fully saturated cycloalkyl group or portion of a group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C₁-C₃)alkoxy-, halo-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, -OH, (C₁-C₃)alkyl, -CN and halo-substituted(C₁-C₃)alkyl;

5 R^2 is $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$;

one of R^3 and R^4 is H, halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy- or a partially or fully saturated (C₃-C₇)cycloalkyl and the other of R^3 and R^4 is $-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)(\text{R}^{10})$; or

R^3 and R^4 are taken together to form $=\text{CHR}^{11}$;

10 each R^5 is independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkoxy-, -OH, halo, -CN, -NH₂ and -NO₂;

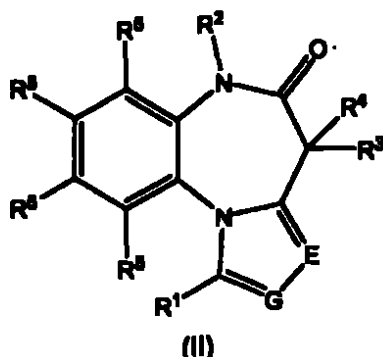
one of R^6 and R^7 is (C₃-C₆)alkyl or a partially or fully saturated (C₃-C₇)cycloalkyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted(C₁-C₆)alkyl-, halo-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-; phenylmethyl- in which the phenyl moiety is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo-substituted(C₁-C₆)alkyl-, halo-substituted(C₁-C₃)alkoxy- and (C₁-C₃)alkoxy-; or heteroaryl-B optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted(C₁-C₆)alkyl-, halo-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-; and wherein heteroaryl-B is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, isoquinolyl, quinolyl, 3- or 4-pyridyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrazolyl;

20 two of R^8 , R^9 and R^{10} are independently H or (C₁-C₆)alkyl and the other of R^8 , R^9 and R^{10} is phenyl, a partially or fully saturated (C₃-C₇)cycloalkyl, heteroaryl-C or a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-B, where heteroaryl-C is selected from the group consisting of indol-2-yl, indol-3-yl, indazol-3-yl, 7-azaindol-2-yl and 7-azaindol-3-yl; said phenyl, partially or fully saturated cycloalkyl, heteroaryl-C or partially or fully saturated heterocycle-B is optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and halo-substituted(C₁-C₆)alkoxy-; and

25 R^{11} is phenyl, a partially or fully saturated (C₃-C₇)cycloalkyl, heteroaryl-C or a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-B, where heteroaryl-C is selected from the group consisting of indol-2-yl, indol-3-yl, indazol-3-yl, 7-azaindol-2-yl and 7-azaindol-3-yl; said phenyl, partially or fully saturated cycloalkyl, heteroaryl-C or partially or fully saturated heterocycle-B is optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and halo-substituted(C₁-C₆)alkoxy-;

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug of said compound or said salt.

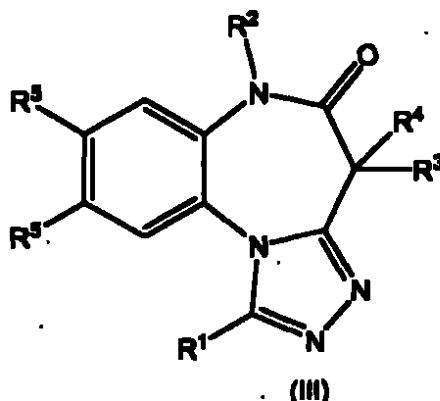
35 In one aspect of the invention, one of A, B, X and D in Formula (I) is -N- and the others of A, B, X and D are $-\text{C}(\text{R}^5)-$. In a further aspect, two of A, B, X and D are -N- and the others of A, B, X and D are $-\text{C}(\text{R}^5)-$. In a preferred embodiment, each of A, B, X and D in Formula (I) is $-\text{C}(\text{R}^5)-$, as depicted in Formula (II) below.



Each of the substituents R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 and each of the ring atoms E and G for the compounds of Formula (II) is as defined above and below, generally and preferably, for the compounds of Formula (I).

In one embodiment of the invention, E is $-N-$ and G is $-C(R^5)-$ in Formula (I). In another embodiment, E is $-C(R^5)-$ and G is $-N-$. Preferably, each of E and G is $-N-$. The substituents and other parameters for these embodiments are as defined above and below, generally and preferably, for the compounds of Formula (I).

A preferred embodiment of the invention pertains to the compounds of Formula (I) in which A and D are $-CH-$, X and B are $-C(R^5)-$ and E and G are $-N-$ as depicted in Formula (III) below. Each of the substituents in Formula (III) is as defined above and below, generally and preferably, for the compounds of Formula (I).



R^1 in Formula (I) is preferably selected from the group consisting of (C_2-C_6) alkyl, $-CF_3$, phenyl, phenyl (C_1-C_3) alkyl-, heteroaryl-A, heteroaryl-A (C_1-C_3) alkyl-, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocyclyl-A (C_1-C_3) alkyl- and a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_3) alkyl- and, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is also preferably a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl. More preferably, R^1 is phenyl or 2-pyridyl or, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is also more preferably a partially or fully saturated (C_6-C_7) cycloalkyl. Still more preferably, R^1 is phenyl, or cyclohexyl when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-. Most preferably, R^1 is phenyl.

The R^1 heteroaryl-A is preferably selected from the group consisting of thienyl, 2-pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl and pyrazolyl. More preferably, it will be a 2-pyridyl group.

The R^1 aryl, heteroaryl-A, partially or fully saturated heterocycle-A or partially or fully saturated cycloalkyl group or portion of a group is optionally substituted, preferably with 1 to 3 independently selected substituents preferably selected from the group consisting of F, Cl, (C₁-C₃)alkoxy-, -OH, (C₁-C₃)alkyl, -CN and -CF₃; more preferably, from the group consisting of F, Cl, (C₁-C₃)alkoxy-, -OH, (C₁-C₃)alkyl, and -CF₃; especially from the group consisting of F, Cl, (C₁-C₃)alkoxy-, -OH and -(C₁-C₃)alkyl. When R^1 is phenyl it is most preferably unsubstituted, but if substituted it is most preferably substituted with 1 to 3 F atoms or a -OH group.

Each R^5 in Formula (I), independently, is preferably selected from the group consisting of H, (C₁-C₄)alkoxy-, -OH, F, Cl and -CN; more preferably, from the group consisting of H, -OH and F; still more preferably, from H and F. Most preferably, each R^5 is H.

When each of A, B, X, and D in Formula (I) is -C(R^5)-, preferably at least one of such R^5 is H, more preferably at least two or three of such R^5 are H. Most preferably, each of such R^5 is H.

When one of E and G in Formula (I) is -C(R^5)-, such R^5 is also most preferably H.

Preferably one of R^5 and R^7 in Formula (I) is a branched-chain (C₃-C₄)alkyl; more preferably, a branched-chain (C₃-C₄)alkyl; still more preferably, a branched-chain (C₃ or C₄)alkyl; and most preferably, isopropyl.

The other of R^5 and R^7 in Formula (I) is preferably phenyl, phenylmethyl- or heteroaryl-B in which the phenyl group, the phenyl portion of the phenylmethyl group or the heteroaryl-B group is optionally substituted.

Preferably, the R^5 or R^7 phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, F, Cl, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkyl-, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. More preferably, the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, F, Cl, F-substituted(C₁-C₃)alkyl-, F-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the phenyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the phenyl group is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -CH₃ and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the phenyl group is optionally substituted with 1 or 2 F atoms. When one of R^5 and R^7 is an optionally substituted phenyl group, it is preferably unsubstituted phenyl or 4-F-phenyl.

Preferably, the phenyl moiety of the R^5 or R^7 phenylmethyl group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, and (C₁-C₃)alkoxy-. More preferably, the phenyl moiety is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of -OH and -OCH₃. Most preferably, the phenyl moiety of the phenylmethyl group is unsubstituted.

Preferably, the R^5 or R^7 heteroaryl-B group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, F, Cl, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkyl-, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. More preferably, the heteroaryl-B group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, F, Cl, F-substituted(C₁-C₃)alkyl-, F-substituted(C₁-C₃)alkoxy-, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the heteroaryl-B group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently

20
21

selected from the group consisting of -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, it is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -CH₃ and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the heteroaryl-B group is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl and (C₁-C₃)alkoxy-. Still more preferably, the heteroaryl-B is optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of Cl, -OCH₃ and -OCH₂CH₃. In a particularly preferred embodiment the heteroaryl-B is substituted with one substituent selected from a group described above, generally or preferably, particularly -OCH₃.

The R⁵ or R⁷ heteroaryl-B is preferably selected from the group consisting of thienyl, 3- or 4-pyridyl, pyrimidyl, and pyrazinyl. More preferably, it will be a 3- or 4-pyridyl group, particularly a 3-pyridyl group, which may be unsubstituted or, preferably, substituted as described above. When the 3-pyridyl group is monosubstituted, it is preferably substituted at C-6. In a particularly preferred embodiment the heteroaryl group is 6-methoxypyrid-3-yl.

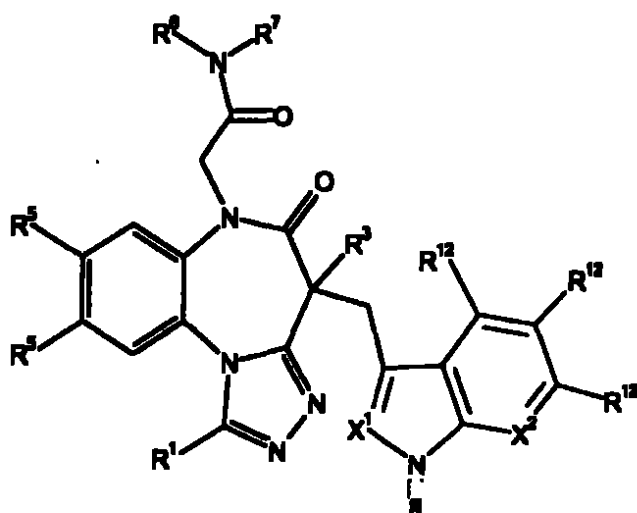
In a preferred embodiment, one of R³ and R⁴ in Formula (I) is H, (C₁-C₃)alkyl or (C₁-C₃)alkoxy; more preferably, H or (C₁-C₃)alkyl, e.g., -CH₃; most preferably, H.

The other of R³ and R⁴ in Formula (I) is -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰).

For -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) in the compounds of Formula (I), two of R⁸, R⁹ and R¹⁰ are preferably H and the other of R⁸, R⁹ and R¹⁰ is a heteroaryl-C group. Preferably, heteroaryl-C is selected from the group consisting of indol-3-yl, indazol-3-yl and 7-azaindol-3-yl. More preferably, heteroaryl-C is an indol-3-yl or indazol-3-yl group; most preferably, an indol-3-yl group. The heteroaryl-C group is optionally substituted on carbon atom(s), preferably located on the phenyl or pyridyl ring of the heteroaryl-C group, with 1 to 3 substituents; preferably, 1 or 2 substituents; more preferably, 1 substituent. The substituents are independently selected, preferably from the group consisting of (C₁-C₃)alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and F-substituted(C₁-C₃)alkoxy- (e.g., -OCF₃); more preferably, from F and Cl. Still more preferably, the heteroaryl-C group is optionally substituted with 1 or 2 or 3 (preferably 1) F atoms. Most preferably, the heteroaryl is unsubstituted.

In an alternative embodiment R³ and R⁴ are taken together to form =CHR¹¹. In this embodiment, where R³ and R⁴ in Formula (I) are taken together, R¹¹ is the same as the "other" of R⁸, R⁹ and R¹⁰ as defined above and below, generally and preferably.

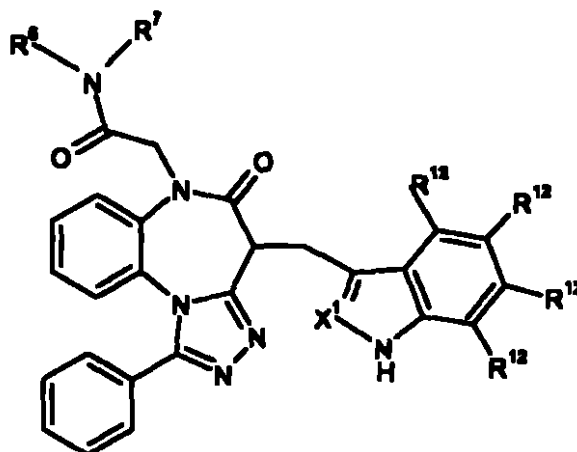
A preferred embodiment of the invention is shown in Formula (IV)



(IV)

in which X^1 is $-CH-$ and X^2 is $-N-$ or $-C(R^{12})-$, or X^1 is $-N-$ and X^2 is $-C(R^{12})-$. Preferably, X^1 is $-CH-$ or $-N-$ and X^2 is $-C(R^{12})-$. Each R^{12} , independently, is preferably selected from the group consisting of H, (C₁-C₃)alkoxy, F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CO_2H$, tetrazole and F-substituted (C₁-C₃)alkoxy (e.g., $-OCF_3$); more preferably, from H, F and Cl; still more preferably, from H and F; provided, however, that no more than three of R^{12} are other than H. Most preferably, each R^{12} is H. The other substituents and parameters in Formula (IV) are as defined above and below, generally and preferably.

Formula (V), in which the substituents and other parameters are as defined above, generally and preferably, represents a preferred subgenus of Formula (IV).



(V)

Preferred compounds of the present invention include:

- 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,
- 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,
- 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,
- 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,
- 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,
- N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,
- 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,
- N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,
- N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

21
22

N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide,

N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

5 N-(6-chloro-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

N-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

10 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide,

2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

15 N-benzyl-2-[8,8-difluoro-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

N-benzyl-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

20 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[1-(2-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[1-(3-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

25 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[1-(4-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

30 N-(4-fluoro-phenyl)-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide,

2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

35 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide,

2-[1-(2-fluoro-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide, and

40 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A subset of such preferred compounds includes:

2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide;

N-benzyl-2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-acetamide;

5 N-benzyl-2-{4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-acetamide; and

2-{4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide;

10 2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further subset of such preferred compounds includes the enantiomers:

(-) 2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide;

15 (-) N-benzyl-2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-acetamide;

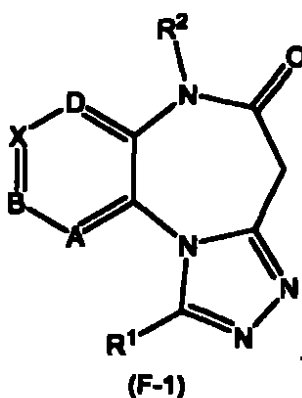
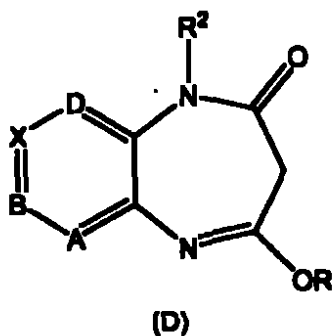
(-) N-benzyl-2-{4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-acetamide; and

(-) 2-{4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide;

20 (-) 2-{4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22
23

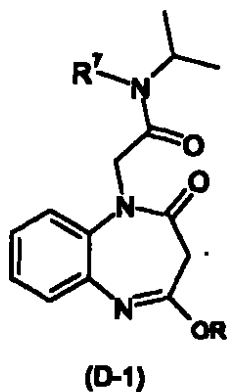
Another aspect of the invention pertains to intermediates of Formula (D) or Formula (F-1) or salts thereof which are intermediates useful in the preparation of the compounds of Formula (I).



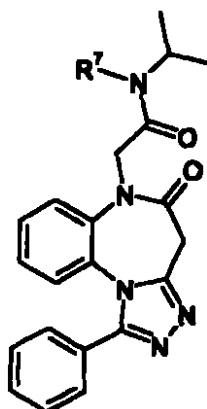
5 A, B, X, D, R¹ and R² are as defined above for the compounds of Formula (I), generally and preferably.

10 R is (C₁-C₈)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl; preferably, (C₁-C₈)alkyl; more preferably, straight chain (C₁-C₈)alkyl such as -CH₃ or -CH₂CH₃.

Formula (D-1), wherein R is as defined above for Formula (D) and R⁷ is as defined above for the compounds of Formula (I), generally and preferably, represents a preferred subgenus of Formula (D).

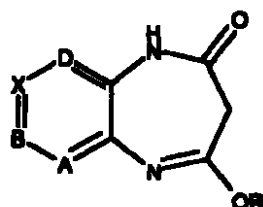


Formula (F-1a), wherein R^7 is as defined above for the compounds of Formula (I), generally and preferably, represents a preferred subgenus of Formula (F-1).



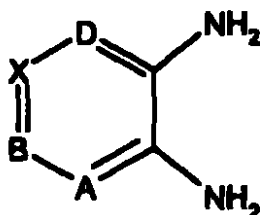
(F-1a)

- 5 A further aspect of the present invention relates to a process for the preparation of a compound of Formula (C)

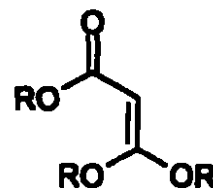


(C)

- 10 which comprises contacting a compound of Formula (A) with a compound of Formula (B) in the presence of an acid catalyst, where A, B, X and D are as defined above for Formula (I), generally and preferably. Each R is independently (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₆)cycloalkyl; preferably, (C₁-C₄)alkyl; more preferably, straight chain (C₁-C₄)alkyl such as -CH₃ or -CH₂CH₃.



(A)



(B)

- 15 The acid catalyst may be an inorganic acid, e.g., hydrochloric acid or sulfuric acid; an organic sulfonic acid, e.g., benzene sulfonic acid or para-toluene sulfonic acid; or a carboxylic acid, e.g., acetic acid. Acetic acid is a preferred catalyst.

- 20 The process will usually be conducted in the presence of a solvent, preferably an aprotic solvent such as DMF, acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, methylene

23
24

chloride, chloroform, dioxane, THF, toluene or xylenes. More preferably, the solvent is a hydrocarbon solvent such as toluene or xylene(s); especially xylene(s).

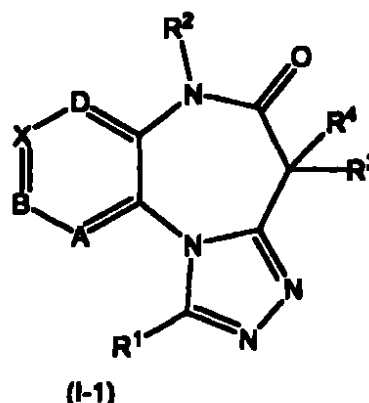
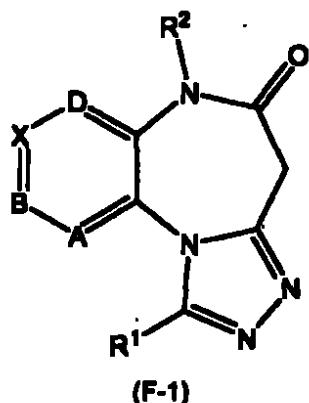
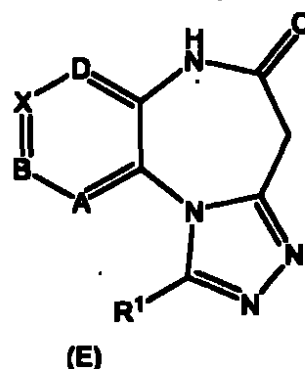
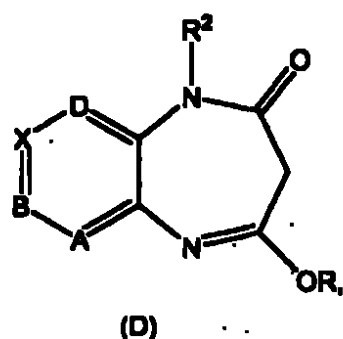
The process may be conducted at ambient temperature such as about 25°C or at an elevated a temperature, generally in the range of about 50°C to reflux, with the preferred range being up to about 150°C or 200°C.

The process may be conducted at atmospheric pressure or under positive pressure, for example up to 10, 20, 30, 40 or 50 atmospheres.

In a preferred, laboratory scale embodiment a solution of the compound of Formula (B) in an aprotic solvent is added to a heated solution of the compound of Formula (A) and the acid catalyst in an aprotic solvent in a reaction vessel and the whole is heated at an elevated temperature, as more particularly described in Preparations (3A) and (3B) in the Examples section.

The product (C), under preferred conditions, may be isolated from the reaction mixture simply by filtration.

Also provided is a process for the preparation of a compound of Formula (D), a compound of Formula (E), a compound of Formula (F-1) or a compound of Formula (I-1)



which comprises converting the compound of Formula (C) produced by the process described hereinabove into the compound of Formula (D), the compound of Formula (E),

the compound of Formula (F-1) or the compound of Formula (I-1), where A, B, X, D, R, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined above, generally and preferably.

This invention also relates to salts and solvates, including hydrates, of the compounds of the invention. The compounds of the invention and intermediates that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such compounds are those that form non-toxic acid addition salts, i.e. salts containing pharmacologically acceptable anions. Certain of the compounds of the invention and intermediates are acidic in nature and are capable of forming salts with various bases. Sodium and potassium salts are preferred.

The present invention also relates to prodrugs of the present compounds. Compounds of Formula (I) having free carboxy, amino or hydroxy groups can be converted into, for example, esters or amides that act as prodrugs.

In another embodiment of the invention, a pharmaceutical composition is provided which comprises a compound of Formula (I). In a further embodiment the composition also comprises at least one additional pharmaceutical agent, which is preferably an anti-obesity agent. The additional pharmaceutical agent may also be an agent useful in the treatment of a co-morbidity of the primary indication for the composition. The composition preferably comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a therapeutically effective amount of a combination of a compound of Formula (I) and an additional pharmaceutical agent. The composition also preferably comprises a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

Also provided is a method of treating a disease, condition or disorder modulated by a CCK-A receptor agonist in animals, which comprises administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent or an agent useful in the treatment of a co-morbidity of the disease, condition or disorder.

Diseases, conditions or disorders modulated by a CCK-A receptor agonist in animals include obesity, overweight and gallstones. Co-morbidities of such diseases, conditions or disorders would likely be incidentally improved.

Accordingly, there is provided a method of treating obesity in an animal, which comprises administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an

anti-obesity agent.

Also provided is a method of weight management in an animal which comprises administering to the animal a weight-managing amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent.

The present invention also provides a method of reducing food intake in an animal which comprises administering to the animal a food-intake-reducing amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an anti-obesity agent.

Also provided is a method of preventing gallstones in an animal which comprises administering to the animal a gallstone-preventing amount of a compound of Formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate or hydrate of said compound or said salt. The compound of Formula (I) may be used alone or in combination with at least one additional pharmaceutical agent, preferably an agent useful in the treatment or prevention of gallstones.

A further aspect of the present invention pertains to a pharmaceutical kit for use by a consumer in the treatment of obesity. The kit comprises (a) a suitable dosage form comprising a compound of Formula (I), and (b) instructions describing a method of using the dosage form to treat or prevent obesity.

The invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. What is provided in this aspect of the invention is a pharmaceutical kit comprising: (a) a first pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), (b) a second pharmaceutical composition comprising a second compound useful for the treatment of obesity, the prevention of gallstones or the treatment of a co-morbidity of obesity; and (c) a container for containing the first and second compositions. Typically, the kit will also comprise directions for the administration of the separate components. The kit form is especially advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms or at different dosing intervals.

One example of a kit of the present invention is a so-called blister pack. Blister packs are widely used in the pharmaceutical industry for the packaging of unit dosage forms (tablets, capsules and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the

face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via the opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the kit, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc.... Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of compounds of the present invention can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

Definitions

As used herein, the following terms have the meanings ascribed to them unless otherwise specified.

The term "alkyl" means a straight- or branched-chain hydrocarbon radical of the general formula C_nH_{2n+1} . For example, the term "(C₁-C₆)alkyl" refers to a monovalent, straight- or branched-chain, saturated aliphatic group containing 1 to 6 carbon atoms (e.g., methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, and the like). Similarly, the alkyl portion of a group, e.g., an alkoxy, acyl, alkylamino, dialkylamino, or alkylthio group, has the same meaning as above. "Halo-substituted alkyl" refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms (e.g., -CH₂Cl, -CHF₂, -CF₃, -C₂F₅, and the like). Likewise, terms such as "F-substituted alkyl" or "Cl-substituted alkyl" mean the alkyl group is substituted with one or more fluorine or chlorine atoms respectively.

The term "acyl" refers to alkyl-, cycloalkyl-, heterocycle-, aryl-, and heteroaryl-substituted carbonyl groups. For example, acyl includes groups such as (C₁-C₆)alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl and the like), (C₃-C₆)cycloalkylcarbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl and the like), heterocyclylcarbonyl (e.g., pyrrolidinylcarbonyl, pyrrolid-2-one-5-carbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, tetrahydrofuranylcabonyl and the like), aroyl (e.g., benzoyl) and heteroaroyl (e.g., thiophenyl-2-carbonyl, thiophenyl-3-carbonyl, furanyl-2-

25
26

carbonyl, furanyl-3-carbonyl, 1H-pyrrolyl-2-carbonyl, 1H-pyrrolyl-3-carbonyl, benzo[b]thiophenyl-2-carbonyl, etc.

The term "halo" means F, Cl, Br or I. Preferably, halo will be F, Cl or Br; more preferably, F or Cl.

5 "Ar" means aryl. The term "aryl" refers to aromatic moieties having a single (e.g., phenyl) or a fused ring system (e.g., naphthalene, anthracene, phenanthrene, etc.). A typical aryl group is a 6- to 10-membered aromatic carbocyclic ring system. Unless stated otherwise, the aryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the aromatic ring system. The aryl portion (i.e., aromatic moiety) of a group (e.g., arylalkyl) has the same meaning as above.

10 The term "partially or fully saturated carbocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated cycloalkyl") refers to nonaromatic rings that are either partially or fully hydrogenated and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the carbocyclic ring is generally a 3- to 8-membered ring (preferably, 3- to 6-membered ring). For example, partially or fully saturated carbocyclic/cycloalkyl rings include groups such as cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, bicyclo[2.2.2]octyl, and the like. Unless stated otherwise, the carbocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the carbon atoms within the cycloalkyl ring system. The cycloalkyl portion of a group (e.g., cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, etc.) has the same meaning as above.

20 The term "partially or fully saturated heterocyclic ring" (also referred to as "partially or fully saturated heterocycle" or "partially or fully saturated heterocyclyl") refers to nonaromatic rings that are partially or fully hydrogenated, contain at least one ring heteroatom and may exist as a single ring, bicyclic ring or a spiral ring. Unless specified otherwise, the heterocyclic ring is generally a 4- to 7-membered ring containing 1 to 4 heteroatoms (preferably 1 or 2 heteroatoms) independently selected from sulfur, oxygen or nitrogen. Heterocyclic rings include groups such as epoxy, aziridinyl, pyranyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, N-methylpyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolidinyl, morpholino, tetrahydrothienyl, tetrahydrothienyl 1,1-dioxide and the like. Unless stated otherwise, the heterocyclic group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the ring atoms within the heterocyclic ring system. The heterocycle portion of a group (e.g., heterocyclylalkyl) has the same meaning as above.

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

thiazolyl, isothiazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzothiofenyl, etc.). The heteroaromatic moiety may consist of a single or fused ring system. A typical single heteroaryl ring is a 5- to 6-membered ring containing one to three heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen, and a typical fused heteroaryl ring system is a 9- to 10-membered ring system containing one to four heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen. Unless stated otherwise, the heteroaryl group may be attached to the chemical entity or moiety by any one of the atoms within the aromatic ring system (e.g., imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl). The heteroaryl portion of a group (e.g., heteroarylalkyl) has the same meaning as above.

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

The term "protecting group" or "Pg" refers to a substituent that is commonly employed to block or protect a particular functionality while reacting other functional groups on the compound. For example, an "amino-protecting group" is a substituent attached to an amino group that blocks or protects the amino functionality in the compound. Suitable amino-protecting groups include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent on a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable hydroxy-protecting groups include acetyl and silyl. A "carboxy-protecting group" refers to a substituent that blocks or protects the carboxy functionality such as an ester group. Common carboxy-protecting groups include -CH₂CH₂SO₂Ph, cyanoethyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)ethyl, 2-(*p*-nitrophenylsulfonyl)ethyl, 2-(diphenylphosphino)ethyl, nitroethyl and the like. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The expression "prodrugs" means compounds that are drug precursors, which, following administration, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

The phrase "pharmaceutically acceptable" means that the substance or composition is compatible chemically and/or toxicologically with the other ingredients comprising a formulation, and/or the animal being treated therewith.

26
27

The phrase "therapeutically effective" is intended to qualify an amount of an agent for use in the therapy of a disease, condition, or disorder which (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

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

The term "animal" means humans as well as all other warm-blooded members of the animal kingdom possessed of a homeostatic mechanism, including mammals (e.g., companion animals, zoo animals and food-source animals) and birds. Some examples of companion animals are canines (e.g., dogs), felines (e.g., cats) and horses; some examples of food-source animals are pigs, cows, sheep, poultry and the like. Preferably, the animal is a mammal. Preferably, the mammal is a human, a companion animal or a food-source animal. Most preferably, the animal is a human.

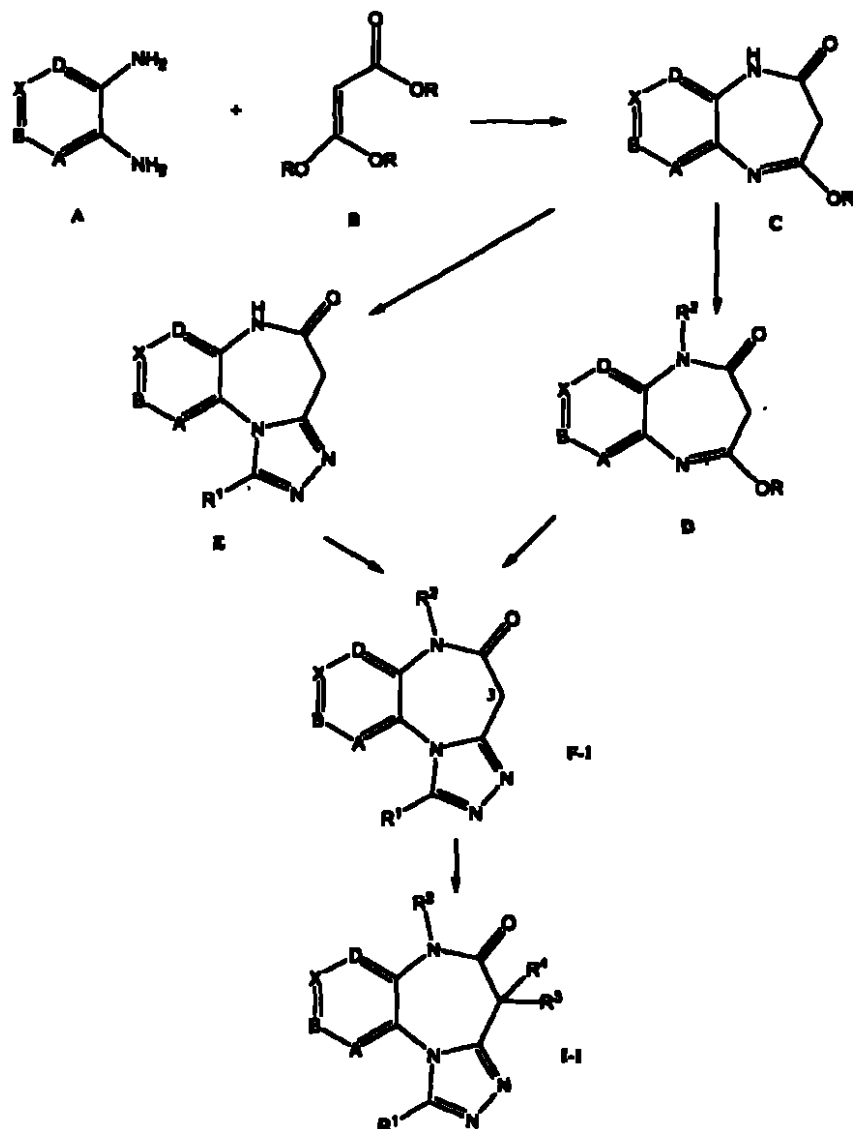
The term "compounds of the present invention", and the like (unless specifically identified otherwise) means the compounds of Formulas (I), as defined above generally and preferably (including all embodiments), prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the compounds and/or prodrugs, and hydrates or solvates of the compounds, salts, and/or prodrugs, as well as all stereoisomers, atropisomers, tautomers and isotopically labeled derivatives of the compounds of Formula (I).

Detailed Description

In general, the compounds of the present invention can be made by processes described herein or by other processes within the skill of a person having ordinary skill in the medicinal chemistry art, including processes analogous to those described in the art for producing compounds that are similar or analogous to the present compounds or have substituents that are similar to or the same as those of the present compounds. Certain intermediates and processes for the preparation of the present compounds are provided as further features of the present invention and are illustrated by the following reaction schemes. These processes can be carried out in sequential or convergent synthetic routes. Other processes are described in the experimental section. Purification procedures include crystallization and normal phase or reverse phase chromatography.

In the discussion below pertaining to the reaction schemes, certain common abbreviations and acronyms are employed which include: AcOH (acetic acid), DMF (dimethylformamide), DMSO (dimethyl sulfoxide), NH₄OAc (ammonium acetate), NMP (N-methylpyrrolidone), OTS (p-toluenesulfonyloxy), Pg (protecting group) and THF (tetrahydrofuran).

Scheme 1 below illustrates one means of preparing compounds of Formula (I) in which E and G are both -N-. In the structures in Scheme 1 below, A, B, X, D, R, R¹, R², R³ and R⁴ are as defined above, generally and preferably.



Scheme 1

According to Scheme 1, the compound of Formula (C) is prepared by coupling a diamine of Formula A with the appropriate bisalkoxy acrylate of Formula (B), such as 3,3-diethoxyacrylic acid ethyl ester, for example by heating the two compounds in a suitable solvent, such as toluene or xylene(s), in the presence of an acid catalyst such as acetic acid. The Formula (A) diamines are commercially available, may be prepared by methods described in the literature, or may be prepared by methods analogous to those described in

27
28

the literature for analogous compounds or by methods within the skill of a person of ordinary skill in the medicinal chemistry art from readily available starting materials.

The iminoether of Formula (C) is then N-alkylated with an alkylating agent R^2L wherein L is a leaving group such as Cl, Br, I or OTs, (e.g., Br as in 2-bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide) using an inert solvent such as NMP or DMF and a base such as lithium hexamethyldisilazide or sodium hydride, at a temperature of about -20°C to about 70°C for about 2 to about 48 hours, to afford the N-alkylated iminoether of Formula (D).

Alternatively, the compound of Formula (C) is alkylated, under the conditions described above, with an alkylating agent $L-CH_2CO_2Pg$ (where L is a leaving group and Pg is a protecting group) such as 2-haloacetic acid ester (e.g., benzyl 2-bromoacetate) and the ester protecting group removed to afford the corresponding carboxylic acid, i.e. the compound of Formula (D) wherein R^2 is $-CH_2COOH$. The carboxylic acid compound is then coupled with an amine HNR^6R^7 using standard amide coupling methods to afford the compound of Formula (D) where R^2 is $-CH_2C(O)N(R^6)(R^7)$. The compound of Formula D where R^2 is $-CH_2C(O)N(R^6)(R^7)$ is then converted to the triazine derivative of Formula (F-1) by condensation of the Formula (D) compound with an acyl hydrazide of the general formula $R^1CONHNH_2$ in an organic solvent, such as glacial acetic acid or toluene, at a temperature in the range of about 0°C to reflux.

Alternatively, the compound of Formula (C) is converted to the triazine of Formula (E) under conditions described above for triazine ring formation. The compound of Formula (E) is then N-alkylated to form the compound of Formula (F-1) in the manner described above for the alkylation of the compound of Formula (C).

The compound of Formula (F-1) is alkylated on the C-3 carbon using a suitable electrophile such as $(R^3)(R^5)(R^{10})C$ -halide or -tosylate (e.g. R^3L where R^3 is $-C(R^5)(R^5)(R^{10})$ and L is a leaving group such as Cl, Br, I or OTs), a suitable base such as lithium hexamethyldisilazide or sodium hydride, and an inert solvent, such as DMF, NMP or THF, at a temperature in the range of about -20°C to about 70°C , to afford the monoalkylated product of Formula (I-1) where R^3 is $-C(R^5)(R^5)(R^{10})$ and R^4 is H. Repeating this procedure with an appropriate base and an alkylating agent (e.g. R^4L where R^4 is alkyl or cycloalkyl and L is a leaving group such as Cl, Br, I or OTs) affords the compound of Formula (I-1) where R^3 is $-C(R^5)(R^5)(R^{10})$ and R^4 is alkyl or cycloalkyl. Compounds in which one of R^3 and R^4 is halo may be prepared by similarly forming an anion at C-3 with a strong base, such as lithium hexamethyldisilazide or sodium hydride, in an inert solvent, such as DMF, NMP or THF, at a temperature in the range of about -78°C to room temperature, and subsequently trapping the anion with a suitable halogenating agent (e.g., Br_2 , Cl_2 , (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) or 1-(chloromethyl)-4-fluoro-1,4-diazonabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate (SelectfluorTM, available from Air Products

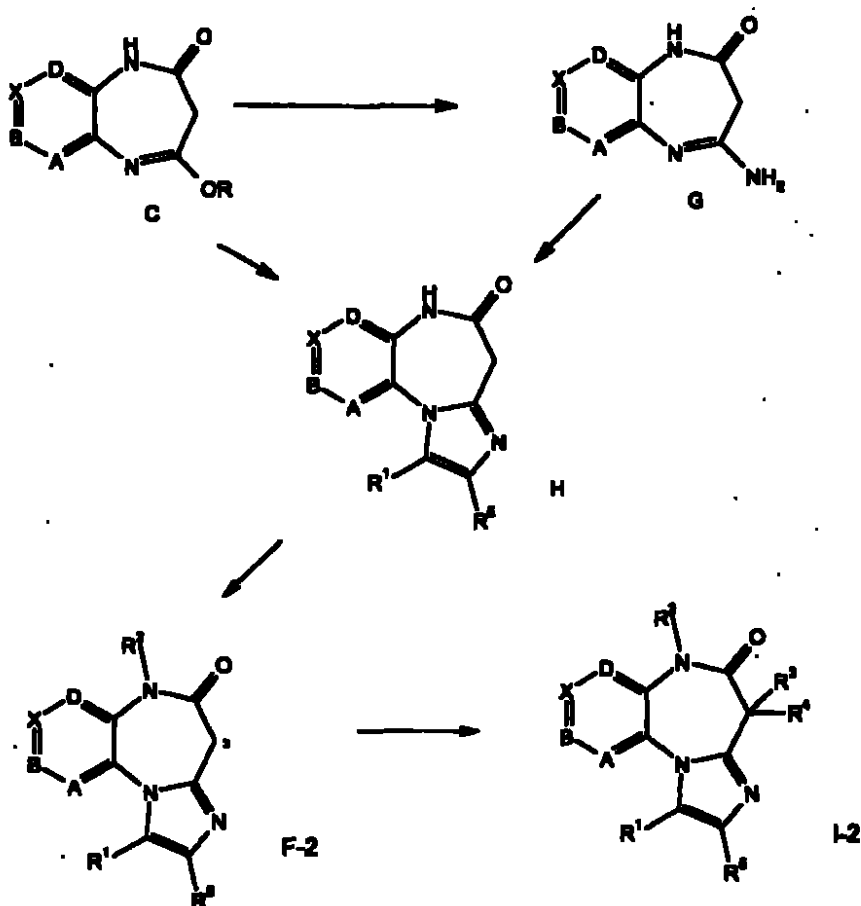
and Chemicals, Inc., 7201 Hamilton Boulevard, Allentown, PA)) to obtain the C-3 halogenated compound. Similarly, trapping of the C-3 anion with a suitable oxygenating reagent, such as 2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine or oxodiperoxymolybdenum(pyridine)(hexamethylphosphoric triamide (MoOPh) affords the C-3
5 hydroxy compound, which can subsequently be converted to the C-3 alkoxy compound by O-alkylation with an alkyl halide and suitable base under standard conditions.

Alternatively, the compound of Formula (F-1) is condensed with an aldehyde $R^{11}CHO$, such as indole-3-carboxaldehyde, in an organic solvent such as toluene or xylene(s), preferably in the presence of a base such as piperidine, at a temperature in the
10 range of room temperature to reflux temperature, to afford the corresponding alpha-beta unsaturated intermediate (i.e. where R^3 and R^4 are taken together to form $=CHR^{11}$), which may be reduced under standard conditions (e.g. Zn-AcOH; H_2 , Pd-C) to afford the compound of Formula (I-1) where one of R^3 and R^4 is H and the other of R^3 and R^4 is $-CH_2R^{10}$ (R^{11} is the same as R^{10}).

15

28
29

Scheme II below illustrates one means of preparing compounds of Formula (I) in which E is -N- and G is -C(R⁵)-. In the structures in Scheme II below, A, B, X, D, R, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above, generally and preferably.



5

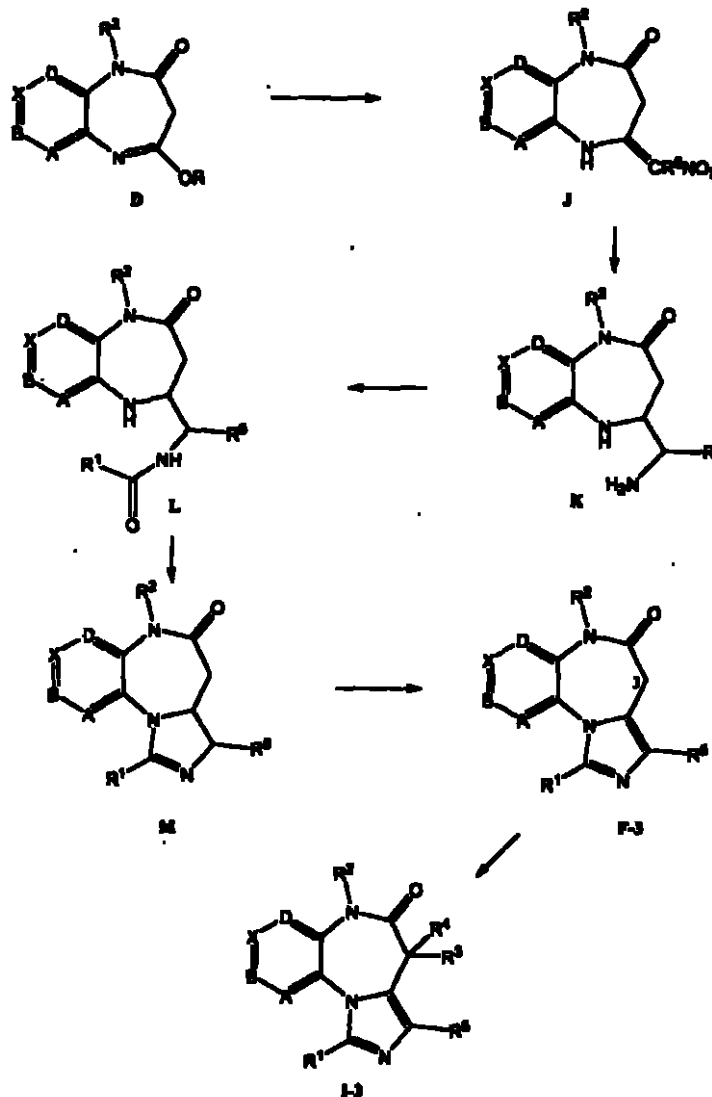
Scheme II

According to Scheme II, the Formula (G) amidine is prepared by treating an iminoether of Formula (C) with NH₃ or an ammonia source (e.g. NH₄OAc). The amidine is then condensed, under standard conditions, with, for example, a bromoketone of the formula R¹CH(Br)C(O)R², to give the imidazole of Formula (H). Alternatively, the iminoether of Formula (C) may be condensed with an alpha-amino ketone of formula H₂NCH(R⁵)C(O)R¹ to afford the imidazole of Formula (H) (see, e.g., M. Langlois et al., J. Heterocycl. Chem. (1982), 19(1), 193-200).

The imidazole of Formula (H) is then subjected to N1-alkylation (i.e. introduction of the R² substituent), using procedures similar to those described above for the N-alkylation of the compound of Formula (C) or (E) in Scheme I, to afford the N-alkylated imidazole of Formula (F-2). This compound is then alkylated at C3, using conditions similar to those

outlined for the conversion of the compound of Formula (F-1) to the compound of Formula (I-1) in Scheme I, to provide the compound of Formula (I-2) of Scheme II.

Scheme III below illustrates one means of preparing compounds of Formula (I) in which E is $-\text{C}(\text{R}^5)-$ and G is $-\text{N}-$. In the structures in Scheme III below, A, B, X, D, R, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined above, generally and preferably.



Scheme III

Compounds of Formula (I-3) can be synthesized by methods analogous to those reported in the chemical and patent literature for similar or analogous compounds (see, e.g., "Diazepine derivatives," Neth. Appl., NL 7803585 (1978); Armin Walser, "Imidazodiazepine derivatives," Ger. Offen., DE 2813548 (1978); and Armin Walser and Rodney Ian Fryer, "Imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepines," U.S. 4080323 (1978). Thus, the compound of

29
30

Formula (D) is condensed with an anion of nitroalkane (which can be generated by treating a nitroalkane with a strong base, such as lithium hexamethyldiazide, sodium hydride, potassium-*t*-butoxide or lithium diisopropylamide, in an aprotic organic solvent, such as THF, DMSO or DMF, for example), at a temperature in the range of about -30°C to about 100°C to afford the compound of Formula (J). This compound is subsequently reduced using a metal catalyst, such as palladium, platinum or nickel, in the presence of hydrogen to afford the compound of Formula (K).

The compound of Formula (K) is acylated with a suitable acylating agent for the introduction of R¹CO-, e.g., an acyl halide/base or carboxylic acid/coupling agent (e.g. EDCI, N,N-carboxydimidazole), to give the compound of Formula (L), which is then subjected to standard dehydrative ring closure conditions to afford the compound of Formula (M). Oxidation of the compound of Formula (M) to give the compound of Formula (F-3) is accomplished using an oxidizer such as manganese dioxide or potassium permanganate. The compound of Formula (F-3) may be converted into the compound of Formula (I-3) in a manner analogous to that described for the conversion of the compound of Formula (F-1) to the compound of Formula (I-1) in Scheme I.

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

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of their pharmaceutically acceptable salts, solvates and/or hydrates. The term "salts" includes both inorganic and organic salts. These salts may be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound with a suitable organic or inorganic acid or base and isolating the salt thus formed. Salts of the intermediates need not be pharmaceutically acceptable.

Representative pharmaceutically acceptable acid addition salts of the present compounds include hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate, pamoate, palmitate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, hexafluorophosphate, naphthylate, glucoheptonate,

lactobionate and laurylsulfonate salts and the like. A preferred salt of the compounds is the hydrochloride salt.

Salts formed with bases include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as ammonium, quaternary ammonium, and 1°, 2° or 3° amine-derived cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium and triethylammonium and cations derived from methylamine, ethylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, and the like. See, e.g., Berge, et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

The present invention also includes prodrugs of the compounds of Formula (I). As used herein, the term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; In *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; In *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998, 19, 115; and In *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10.

For example, if a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 8 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, piperidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₈)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₈)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₈)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₈)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₈)alkanoyl, α-amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, P(O)(O(C₁-

30
31

C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention contains an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl-, RO-carbonyl-, (R')(R)N-carbonyl- where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or benzyl; or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl; -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl; -C(OY⁰)Y¹ wherein Y⁰ is (C₁-C₄) alkyl and Y¹ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl; or -C(Y²)Y³ wherein Y² is H or methyl and Y³ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

Many of the compounds of the present invention and certain intermediates contain one or more asymmetric or chiral centers (e.g., the C-3 carbon atom bearing R³ and R⁴ in Formula (I)), and such compounds therefore exist in different stereoisomeric forms (e.g., enantiomers and diastereoisomers). Many of the present compounds also exhibit atropism. All stereoisomeric forms of the intermediates and compounds of the present invention as well as mixtures thereof, including racemic and diastereomeric mixtures, which possess properties useful in the treatment of the conditions discussed herein or are intermediates useful in the preparation of compounds having such properties, form a part of the present invention. Generally, one of the enantiomers will be more active biologically than the other enantiomer. However, the less active enantiomer can be converted to a racemic mixture by epimerization at the C-3 stereocenter using a strong base, such as sodium methoxide in methanol for example. The racemic mixture can subsequently be separated into each enantiomer using standard conditions, such as resolution or chiral chromatography. In addition, the present invention embraces all geometric isomers and atropisomers. For example, if an intermediate or compound of the present invention contains a double bond or a fused ring, both the cis- and trans- forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

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

The compounds of the present invention and intermediates may exist in unsolvated as well as solvated forms with solvents such as water, ethanol, isopropanol and the like, and both solvated and unsolvated forms are included within the scope of the invention. Solvates for use in the methods aspect of the invention should be with pharmaceutically acceptable solvents.

A number of the compounds of the present invention and intermediates therefore exhibit tautomerism and therefore may exist in different tautomeric forms under certain conditions. The term "tautomer" or "tautomeric form" refers to structural isomers of different energies which are interconvertible via a low energy barrier. For example, proton tautomers (also known as prototropic tautomers) include interconversions via migration of a proton, such as keto-enol and imine-enamine isomerizations. A specific example of a proton tautomer is an imidazole moiety where the hydrogen may migrate between the ring nitrogens. Valence tautomers include interconversions by reorganization of some of the bonding electrons. All such tautomeric forms (e.g., all keto-enol and imine-enamine forms) are within the scope of the invention. The depiction of any particular tautomeric form in any of the structural formulas herein is not intended to be limiting with respect to that form, but is meant to be representative of the entire tautomeric set.

The present invention also embraces isotopically labeled compounds which are identical to the compounds of Formula (I) or intermediates therefore but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into the intermediates or compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, iodine, and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates of said compounds and of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of the present invention.

Certain isotopically labeled compounds of the present invention (e.g., those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Positron emitting isotopes such as ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , and ^{18}F are useful for positron emission tomography (PET) studies to examine substrate receptor occupancy. Isotopically labeled compounds of the present invention can

31
32

generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the Examples herein by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Compounds of the present invention are useful, for example, for treating diseases, conditions and disorders modulated by cholecystokinin A receptors (e.g., CCK-A receptor agonists). Such diseases, conditions and disorders include obesity and gallstones, as well as non-obese overweight conditions and normal weight conditions where weight control or management is desired in order to prevent an obese or overweight condition from developing, or to just maintain an optimum, healthy weight. Also, the compounds of the present invention are useful in treating or preventing the diseases, conditions and disorders that are clinical sequelae or co-morbidities of obesity such as hypertension, dyslipidemia, type 2 (non-Insulin dependent) diabetes, insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, coronary heart disease, angina pectoris, congestive heart failure, stroke, gallstones, cholecystitis, cholelithiasis, gout, osteoarthritis, obstructive sleep apnea and respiratory problems, gall bladder disease, certain forms of cancer (e.g., endometrial, breast, prostate, and colon) and psychological disorders (such as depression, eating disorders, distorted body image and low self esteem). Additionally, the present compounds are useful in the treatment of any condition in which it is desirable to lose weight or to reduce food intake.

Therefore, the present invention provides methods of treatment or prevention of such diseases, conditions and/or disorders modulated by CCK-A receptor agonists in an animal which comprises administering to the animal in need of such treatment a compound of Formula (I), preferably a therapeutically effective amount thereof.

The present compounds will generally be administered in the form of a pharmaceutical composition. Accordingly, the present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) in admixture with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, as well as methods of use of such compositions in the treatment of diseases, conditions and/or disorders that are modulated by CCK-A receptor agonists in an animal, or clinical sequelae or co-morbidities thereof, which comprise administering such pharmaceutical composition to an animal in need of such treatment.

The compounds of Formula (I) and compositions containing them are also useful in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications mentioned herein.

The compounds of the present invention may be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.1 mg to about 3,000 mg per day. The dosage for a human will generally be in the range of about 1 mg to about 1,000 mg per day; more frequently, from about 1 mg to about 400 mg or 500 mg per day; preferably, from about 1

mg to about 200 mg or 250 mg per day; more preferably, from about 1 mg to about 75 mg or 100 mg per day; typically from about 1 mg to about 50 mg or 80 mg per day. The specific dosage and dosage range that can be used depends on a number of factors, including the age and weight of the patient, the mode of administration, the severity of the disease, condition and/or disorder being treated, and the pharmacological activity of the compound being administered. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may be used in combination with other pharmaceutical agents (sometimes referred to herein as a "combination") for the treatment of the diseases, conditions and/or disorders mentioned herein or co-morbidities thereof. Therefore, methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided by the present invention.

Suitable pharmaceutical agents that may be used in the combination aspect of the present invention include anti-obesity agents such as cannabinoid-1 (CB-1) antagonists (such as rimonabant), 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, peptide YY (PYY) and PYY agonists (such as PYY₃₋₃₆), MCR-4 agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic receptor agonists, dopamine receptor agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs (such as those discussed in U.S. patent No. 6,716,810), 5HT_{2c} receptor agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), bombesin receptor agonists, neuropeptide-Y (NPY) receptor antagonists (e.g., NPY Y5 receptor antagonists), thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related protein (AGRP) antagonists, ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, neuromedin U receptor agonists, MTP/ApoB secretion inhibitors, T-type calcium channel blockers (such as zonisamide), opioid receptor antagonists (such as those discussed in PCT patent application publication Nos. WO 03/101963 and WO 2004/028305) and the like.

Preferred NPY receptor antagonists include NPY Y5 receptor antagonists, such as the spiro compounds described in US patent Nos. 6,566,367; 6,649,624; 6,638,942; 6,605,720; 6,495,559; 6,462,053; 6,388,077; 6,335,345 and 6,328,375; U.S. patent application publication Nos. 2002/0151456 and 2003/036652 and PCT patent application

32
33

publication Nos. WO 03/010175; WO 03/082190 and WO 02/048152. All of the above-recited references are incorporated herein by reference.

Preferred anti-obesity agents include orlistat (U.S. patent Nos. 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; and 5,643,874), sibutramine (U.S. patent No. 4,929,829),
5 bromocriptine (U.S. patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888), ephedrine, leptin, pseudoephedrine, zonisamide (U.S. patent No. 4,172,896) and peptide YY₃₋₃₆ or an analog or derivative thereof (U.S. patent application publication No. 2002/0141985 and PCT patent application publication No. WO 03/028591. All of the above-recited references are
10 incorporated herein by reference.

The compounds of this invention may also be used in combination with other
10 pharmaceutical agents (e.g., LDL-cholesterol lowering agents, triglyceride lowering agents) for the treatment of the disease/conditions mentioned herein. For example, the present compounds may be used in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor (such as atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin, cerivastatin, rosuvastatin or pitavastatin),
15 an HMG-CoA synthase inhibitor, an HMG-CoA reductase gene expression inhibitor, a squalene synthetase/epoxidase/cyclase inhibitor, a cholesterol synthesis inhibitor, a cholesterol absorption inhibitor (such as ezetimibe), a CETP inhibitor (such as torcetrapib), a PPAR modulator or other cholesterol lowering agent such as a fibrate, niacin, an ion-exchange resin, an antioxidant, an ACAT inhibitor (such as avasimibe, CS-505 (Sankyo)
20 and eflocimibe) or a bile acid sequestrant. Other pharmaceutical agents useful in the practice of the combination aspect of the invention include bile acid reuptake inhibitors, ileal bile acid transporter inhibitors, ACC inhibitors, antihypertensive agents (such as Norvasc®), antibiotics, antidiabetics (such as metformin, pterformin or buformin), PPARγ activators, insulin secretagogues (such as sulfonylureas and glinides), insulin, aldose reductase
25 inhibitors (ARI) (e.g., zopolrestat), sorbitol dehydrogenase inhibitors (SDI), and anti-inflammatory agents such as aspirin or, preferably, an anti-inflammatory agent that inhibits cyclooxygenase-2 (Cox-2) to a greater extent than it inhibits cyclooxygenase-1 (Cox-1) such as celecoxib (U.S. patent No. 5,486,823), valdecoxib (U.S. patent No. 5,633,272, parecoxib (U.S. patent No. 5,932,598), deracoxib (CAS RN 169590-41-4), rofecoxib ((CAS RN
30 162011-90-7), etoricoxib (CAS RN 202409-33-4) or lumiracoxib (CAS RN 220991-20-8).

The compounds of the present invention may also be administered in combination
with naturally occurring substances that act to lower plasma cholesterol levels. These
naturally occurring materials are commonly called nutraceuticals and include, for example,
garlic extract, Hoodia plant extracts and niacin. A slow-release form of niacin is
35 commercially available under the brand name Niaspan. Niacin may also be combined with other therapeutic agents such as lovastatin, which is an HMG-CoA reductase inhibitor. This combination therapy is known as Advicor® (Kos Pharmaceuticals Inc.).

The Formula (I) compounds of the present invention may also be used in combination with antihypertensive agents. Preferred antihypertensive agents include calcium channel blockers such as Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Diltacor[®], Dynacirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vascor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®],
5 Norvasc[®], and Plendil[®]; angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as Accupril[®],
Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prinivil[®], Univas[®], Vasotec[®] and
Zestril[®].

Diabetes (especially Type II), insulin resistance, impaired glucose tolerance, or the like may be treated by the administration of a therapeutically effective amount of a
10 compound of Formula (I), preferably in combination with one or more other agents (e.g.,
insulin) that are useful in treating diabetes.

Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used as the second agent in combination with a Formula (I) compound of the present invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glycogen to
15 glucose-1-phosphate, which is catalyzed by the enzyme glycogen phosphorylase. Such
glycogen phosphorylase inhibition activity is readily determined by standard assays well known in the art (e.g., J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2936). Glycogen phosphorylase
inhibitors of interest herein include those described in PCT patent application publication
Nos. WO 98/39384 and WO 98/39385. The references cited above are incorporated herein
20 by reference.

Aldose reductase inhibitors are also useful in the practice of the combination aspect of the present invention. These compounds inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol, which is catalyzed by the enzyme aldose reductase. Aldose reductase inhibition is readily
25 determined by standard assays (e.g., J. Malone, Diabetes, 29:881-884 (1980) "Red Cell
Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control", incorporated herein by reference). A variety of
aldose reductase inhibitors are known to those skilled in the art. The references cited above
are incorporated herein by reference.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor may be used in combination with a Formula (I) compound of the present invention. The term sorbitol dehydrogenase inhibitor refers to
30 compounds that inhibit the bioconversion of sorbitol to fructose, which is catalyzed by the
enzyme sorbitol dehydrogenase. Such sorbitol dehydrogenase inhibitor activity is readily
determined by the use of standard assays well known in the art (e.g., Analyt. Biochem
(2000) 280: 329-331). Sorbitol dehydrogenase inhibitors of interest include those disclosed
in U.S. patent Nos. 5,728,704 and 5,866,578. The references cited above are incorporated
35 herein by reference.

Any glucosidase inhibitor can be used in the combination aspect of the present invention. Such compounds inhibit the enzymatic hydrolysis of complex carbohydrates by

35
3A

glycoside hydrolases such as amylase or maltase into bioavailable simple sugars, for example, glucose. The rapid metabolic action of glucosidases, particularly following the intake of high levels of carbohydrates, results in a state of alimentary hyperglycemia, which, in adipose or diabetic subjects, leads to enhanced secretion of insulin, increased fat
5 synthesis and a reduction in fat degradation. Following such hyperglycemia, hypoglycemia frequently occurs, due to the augmented levels of insulin present. Additionally, it is known that chyme remaining in the stomach promotes the production of gastric juice, which initiates or favors the development of gastritis or duodenal ulcers. Accordingly, glucosidase inhibitors are known to have utility in accelerating the passage of carbohydrates through the
10 stomach and inhibiting the absorption of glucose from the intestine. Furthermore, the conversion of carbohydrates into lipids of the fatty tissue and the subsequent incorporation of alimentary fat into fatty tissue deposits is accordingly reduced or delayed, with the concomitant benefit of reducing or preventing the deleterious abnormalities resulting therefrom. Such glucosidase inhibition activity is readily determined by those skilled in the
15 art according to standard assays (e.g., Biochemistry (1969) 8: 4214), incorporated herein by reference.

A generally preferred glucosidase inhibitor includes an amylase inhibitor. An amylase inhibitor is a glucosidase inhibitor that inhibits the enzymatic degradation of starch or glycogen into maltose. Such amylase inhibition activity is readily determined by use of
20 standard assays (e.g., Methods Enzymol. (1955) 1: 149, incorporated herein by reference). The inhibition of such enzymatic degradation is beneficial in reducing amounts of bioavailable sugars, including glucose and maltose, and the concomitant deleterious conditions resulting therefrom.

Preferred glucosidase inhibitors include acarbose, adiposine, voglibose, miglitol, emiglitate, camiglibose, tendamistate, trestatin, pradimicin-Q and salbostatin. The
25 glucosidase inhibitor acarbose and various amino sugar derivatives related thereto are disclosed in U.S. patent Nos. 4,062,950 and 4,174,439 respectively. The glucosidase inhibitor adiposine is disclosed in U.S. patent No. 4,254,256. The glucosidase inhibitor voglibose, 3,4-dideoxy-4-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-
30 epi-inositol, and various N-substituted pseudo-amino sugars related thereto are disclosed in U.S. patent No. 4,701,559. The glucosidase inhibitor miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)-3,4,5-piperidinetriol, and various 3,4,5-trihydropiperidines related thereto are disclosed in U.S. patent No. 4,639,436. The
35 glucosidase inhibitor emiglitate, ethyl p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]ethoxy]-benzoate, various derivatives related thereto and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof are disclosed in U.S. patent No. 5,192,772. The glucosidase inhibitor MDL-25637, 2,6-dideoxy-7-O-β-D-glucopyrano-syl-

2,6-imino-D-glycero-L-glucro-heptitol, various homodisaccharides related thereto and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof are disclosed in U.S. patent No. 4,634,765. The glucosidase inhibitor camiglibose, methyl 8-deoxy-8-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihydroxy-2-(hydroxymethyl)piperidino]- α -D-glucopyranoside sesquihydrate, deoxy-
5 nojirimycin derivatives related thereto, various pharmaceutically acceptable salts thereof and synthetic methods for the preparation thereof are disclosed in U.S. patent Nos. 5,157,116 and 5,504,078. The glucosidase inhibitor salbestatin and various pseudosaccharides related thereto are disclosed in U.S. patent No. 5,091,524. All of the references cited above are incorporated herein by reference.

10 Amylase inhibitors of interest herein are disclosed in U.S. patent No. 4,451,455, U.S. patent No. 4,623,714 (AI-3688 and the various cyclic polypeptides related thereto) and U.S. patent No. 4,273,765 (treatatin, which consists of a mixture of treatatin A, treatatin B and treatatin C, and the various trehalose-containing aminosugars related thereto). All of the references cited above are incorporated herein by reference.

15 The dosage of the additional pharmaceutical agent is generally dependent upon a number of factors including the health of the subject being treated, the extent of treatment desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and the nature of the effect desired. In general, the dosage range of the additional
20 pharmaceutical agent is in the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kilogram body weight of the individual per day, preferably from about 0.1 mg to about 10 mg per kilogram body weight of the individual per day. However, some variability in the general dosage range may also be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular anti-obesity agent being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a
25 particular patient is also well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure.

According to the methods of treatment of the invention, a compound of the present invention or a combination is administered to a subject in need of such treatment, preferably in the form of a pharmaceutical composition. In the combination aspect of the invention, the
30 compound of the present invention and the other pharmaceutical agent(s) may be administered either separately or in a pharmaceutical composition comprising both. It is generally preferred that such administration be oral.

When a combination of a compound of the present invention and at least one other pharmaceutical agent are administered together, such administration may be sequential in
35 time or simultaneous. Simultaneous administration of drug combinations is generally preferred. For sequential administration, a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent may be administered in any order. It is generally preferred

34
35

that such administration be oral. It is especially preferred that such administration be oral and simultaneous. When a compound of the present invention and the additional pharmaceutical agent are administered sequentially, the administration of each may be by the same or by different methods.

5 Accordingly, a compound of the present invention or a combination can be administered to a patient separately or together in any conventional oral, rectal, transdermal, parenteral (e.g., intravenous, intramuscular or subcutaneous), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, topical (e.g., powder, ointment, cream, spray or lotion), buccal or nasal dosage form (e.g., spray, drops or inhalant).

10 The compounds of the invention or combinations will generally be administered in admixture with one or more suitable pharmaceutical excipients, diluents or carriers known in the art and selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice. The compound of the invention or combination may be formulated to provide immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release dosage
15 forms depending on the desired route of administration and the specificity of release profile, commensurate with therapeutic needs.

 The pharmaceutical compositions comprise a compound the invention or a combination in an amount generally in the range of from about 1% to about 75%, 80%, 85%,
20 90% or even 95% (by weight) of the composition, usually in the range of about 1%, 2% or 3% to about 50%, 60% or 70%, more frequently in the range of about 1%, 2% or 3% to less than 50% such as about 25%, 30% or 35%.

 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known to those skilled in this art. For examples, see Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20th ed. 2000.

25 Compositions suitable for parenteral injection generally include pharmaceutically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers or diluents (including solvents and vehicles) include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol,
30 glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, triglycerides including vegetable oils such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. A preferred carrier is Miglyol[®] brand caprylic/capric acid ester with glycerine or propylene glycol (e.g., Miglyol[®] 812, Miglyol[®] 829, Miglyol[®] 840) available from Condea Vista Co., Cranford, NJ. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the
35 maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

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

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, chews, lozenges, pills, powders, and multi-particulate preparations (granules). In such solid dosage forms, a compound of the present invention or a combination is admixed with at least one inert excipient, diluent or carrier. Suitable excipients, diluents or carriers include materials such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or (a) fillers or extenders (e.g., microcrystalline cellulose (available as Avicel™ from FMC Corp.) starches, lactose, sucrose, mannitol, silicic acid, xylitol, sorbitol, dextrose, calcium hydrogen phosphate, dextrin, alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, polyethylene glycol, medium chain fatty acids, titanium oxide, magnesium oxide, aluminum oxide and the like); (b) binders (e.g., carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, gelatin, gum arabic, ethyl cellulose, polyvinyl alcohol, pullulan, pregelatinized starch, agar, tragacanth, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, acacia and the like); (c) humectants (e.g., glycerol and the like); (d) disintegrating agents (e.g., agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, sodium carbonate, sodium lauryl sulphate, sodium starch glycolate (available as Explotab™ from Edward Mendell Co.), cross-linked polyvinyl pyrrolidone, croscarmellose sodium A-type (available as Ac-di-sol™), polyacrilin potassium (an ion exchange resin) and the like); (e) solution retarders (e.g., paraffin and the like); (f) absorption accelerators (e.g., quaternary ammonium compounds and the like); (g) wetting agents (e.g., cetyl alcohol, glycerol monostearate and the like); (h) adsorbents (e.g., kaolin, bentonite and the like); and/or (i) lubricants (e.g., talc, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, polyoxy stearate, cetanol, talc, hydrogenated castor oil, sucrose esters of fatty acid, dimethylpolysiloxane, microcrystalline wax, yellow beeswax, white beeswax, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and the like). In the case of capsules and tablets, the dosage forms may also comprise buffering agents.

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

35
36

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

For tablets, the active agent will typically comprise less than 50% (by weight) of the formulation, for example less than about 10% such as 5% or 2.5% by weight. The predominant portion of the formulation comprises excipients, diluents or carriers such as fillers, disintegrants, lubricants and, optionally, flavors. The composition of these excipients is well known in the art. Frequently, the fillers/diluents will comprise mixtures of two or more of the following components: microcrystalline cellulose, mannitol, lactose (any/all types), starch, and di-calcium phosphate. The excipient, diluent or carrier mixtures typically comprise less than about 98% of the formulation and preferably less than about 95%, for example about 93.5%. Preferred disintegrants include Ac-di-sol™, Explotab™, starch and sodium lauryl sulphate. When present a disintegrant will usually comprise less than about 10% of the formulation or less than about 5%, for example about 3%. When present a lubricant will usually comprise less than about 5% of the formulation or less than about 3%, for example about 1%. A preferred lubricant is magnesium stearate.

Tablets may be manufactured by standard tableting processes, for example, direct compression or a wet, dry or melt granulation, melt congealing process and extrusion. The tablet cores may be mono or multi-layer(s) and can be coated with appropriate overcoats known in the art.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the compound of the present invention or the combination, the liquid dosage form may contain inert excipients, diluents or carriers commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils (e.g., cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, sesame seed oil and the like), Miglyol® (available from CONDEA Vista Co., Cranford, NJ.), glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert excipients, diluents or carriers, the composition may also include wetting, emulsifying and/or suspending agents and sweetening, flavoring and/or perfuming agents.

Oral liquid forms of the compounds of the invention or combinations include solutions, wherein the active compound is fully dissolved. Examples of solvents include all pharmaceutically precedented solvents suitable for oral administration, particularly those in which the compounds of the invention show good solubility, e.g., polyethylene glycol, polypropylene glycol, edible oils and glyceryl- and glyceride- based systems. Glyceryl- and glyceride- based systems may include, for example, the following branded products (and corresponding generic products): Captex™ 355 EP (glyceryl tricaprylate/caprate, from Abitec, Columbus OH), Crodamol™ GTC/C (medium chain triglyceride, from Croda, Cowick Hall, UK) or Labrafac™ CC (medium chain triglycerides, from Gattefossé), Captex™ 500P (glyceryl triacetate i.e. triacetin, from Abitec), Capmul™ MCM (medium chain mono- and diglycerides, from Abitec), Migyol™ 812 (caprylic/capric triglyceride, from Condea, Cranford NJ), Migyol™ 829 (caprylic/capric/succinic triglyceride, from Condea), Migyol™ 840 (propylene glycol dicaprylate/dicaprate, from Condea), Labrafil™ M1844CS (oleoyl macrogol-6 glycerides, from Gattefossé), Pcecol™ (glyceryl monooleate, from Gattefossé) and Malaine™ 35-1 (glyceryl monooleate, from Gattefossé). Of particular interest are the medium chain (about C₈ to C₁₀) triglyceride oils. These solvents frequently make up the predominant portion of the composition, i.e., greater than about 50%, usually greater than about 80%, for example about 95%, 97% or 99%. Other excipients, diluents or carriers may also be included with the solvents principally as taste-mask agents, palatability and flavoring agents, antioxidants, stabilizers, texture and viscosity modifiers, solubilizers and the like.

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

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

Dosage forms for topical administration of the compounds of the present invention or combinations include ointments, creams, lotions, powders and sprays. The drugs are admixed with a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required or desired.

For any of the present compounds are poorly soluble in water, e.g., less than about 1 µg/mL, liquid compositions in solubilizing, non-aqueous solvents such as the medium

36
37

chain triglyceride oils discussed above are a preferred dosage form. Solid amorphous dispersions, including dispersions formed by a spray-drying process, are also a preferred dosage form for poorly soluble compounds of the invention. By "solid amorphous dispersion" is meant a solid material in which at least a portion of the poorly soluble compound is in the amorphous form and dispersed in a water-soluble polymer. By "amorphous" is meant that the poorly soluble compound is not crystalline. By "crystalline" is meant that the compound exhibits long-range order in three dimensions of at least 100 repeat units in each dimension. Thus, the term amorphous is intended to include not only material which has essentially no order, but also material which may have some small degree of order, but the order is in less than three dimensions and/or is only over short distances. Amorphous material may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD) crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC).

Preferably, at least a major portion (i.e., at least about 60 wt%) of the poorly soluble compound in the solid amorphous dispersion is amorphous. The compound can exist within the solid amorphous dispersion in relatively pure amorphous domains or regions, as a solid solution of the compound homogeneously distributed throughout the polymer or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. Preferably, the solid amorphous dispersion is substantially homogeneous so that the amorphous compound is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer. As used herein, "substantially homogeneous" means that the fraction of the compound that is present in relatively pure amorphous domains or regions within the solid amorphous dispersion is relatively small, on the order of less than about 20 wt%, and preferably less than about 10 wt% of the total amount of drug.

Water-soluble polymers suitable for use in the solid amorphous dispersions should be inert, in the sense that they do not chemically react with the poorly soluble compound in an adverse manner, are pharmaceutically acceptable, and have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (e.g. 1-8). The polymer can be neutral or ionizable, and should have an aqueous-solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8.

Water-soluble polymers suitable for use with the present invention may be cellulosic or non-cellulosic. The polymers may be neutral or ionizable in aqueous solution. Of these, ionizable and cellulosic polymers are preferred, with ionizable cellulosic polymers being more preferred.

Exemplary water-soluble polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), hydroxypropyl methyl cellulose phthalate (HPMCP), carboxy methyl ethyl cellulose (CMEC), cellulose acetate

phthalate (CAP), cellulose acetate trimellitate (CAT), polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl cellulose (HPC), methyl cellulose (MC), block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide (PEO/PPG, also known as poloxamers), and mixtures thereof. Especially preferred polymers include HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, 5 poloxamers, and mixtures thereof. Most preferred is HPMCAS. See European Patent Application Publication No. 0 901 786 A2, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The solid amorphous dispersions may be prepared according to any process for forming solid amorphous dispersions that results in at least a major portion (at least 60%) of 10 the poorly soluble compound being in the amorphous state. Such processes include mechanical, thermal and solvent processes. Exemplary mechanical processes include milling and extrusion; melt processes including high temperature fusion, solvent-modified fusion and melt-congeal processes; and solvent processes including non-solvent precipitation, spray coating and spray drying. See, for example, the following U.S. Patents, 15 the pertinent disclosures of which are incorporated herein by reference: Nos. 5,456,923 and 5,839,089, which describe forming dispersions by extrusion processes; Nos. 5,340,591 and 4,873,584, which describe forming dispersions by milling processes; and Nos. 5,707,848 and 4,884,235, which describe forming dispersions by melt congeal processes. In a preferred process, the solid amorphous dispersion is formed by spray drying, as disclosed in 20 European Patent Application Publication No. 0 901 786 A2. In this process, the compound and polymer are dissolved in a solvent, such as acetone or methanol, and the solvent is then rapidly removed from the solution by spray drying to form the solid amorphous dispersion. The solid amorphous dispersions may be prepared to contain up to about 99 wt% of the compound, e.g., 1 wt%, 5 wt%, 10 wt%, 25 wt%, 50 wt%, 75 wt%, 95 wt%, or 98 25 wt% as desired.

The solid dispersion may be used as the dosage form itself or it may serve as a manufacturing-use-product (MUP) in the preparation of other dosage forms such as capsules, tablets, solutions or suspensions. An example of an aqueous suspension is an aqueous suspension of a 1:1 (w/w) compound/HPMCAS-HF spray-dried dispersion 30 containing 2.5 mg/mL of compound in 2% polysorbate-80. Solid dispersions for use in a tablet or capsule will generally be mixed with other excipients or adjuvants typically found in such dosage forms. For example, an exemplary filler for capsules contains a 2:1 (w/w) compound/HPMCAS-MF spray-dried dispersion (60%), lactose (fast flow) (15%), microcrystalline cellulose (e.g., Avicel[®] -102) (15.8%), sodium starch (7%), sodium lauryl 35 sulfate (2%) and magnesium stearate (1%).

38
38

The HPMCAS polymers are available in low, medium and high grades as Aqoat^(M) LF, Aqoat^(M)-MF and Aqoat^(M)-HF respectively from Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokyo, Japan. The higher MF and HF grades are generally preferred.

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

Use in Veterinary Medicine

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

20 An amount of a compound of the present invention or combination of a compound of the present invention with an anti-obesity agent is administered such that an effective dose is received. Generally, a daily dose that is administered orally to an animal is between about 0.01 and about 1,000 mg/kg of body weight, e.g., between about 0.01 and about 300 mg/kg or between about 0.01 and about 100 mg/kg or between about 0.01 and about 50 mg/kg, or between about 0.01 and about 25 mg/kg, or about 0.01 and about 10 mg/kg or about 0.01 and about 5 mg/kg of body weight.

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

30 Conveniently, a compound of the present invention (or combination) can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the compound in an excipient, diluent or carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable excipients, diluents or carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, 35 corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective excipient, diluent or carrier is

the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the compound in the finished feed with which the premix is blended. Preferably, the compound is thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the compound may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle
5 such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of compound in the concentrate are capable of wide variation since the amount of the compound in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of compound.

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

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

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

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

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

The compounds of the present invention may be administered top an animal parenterally. Pellets or standard injectable solutions or suspensions are useful for parenteral administration. In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention (or combination) to provide the
35 animal with about 0.01 to about 20 mg/kg/day of body weight of the drug. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic pets is in the range of from about 0.05 to about 10 mg/kg/day of body weight of drug.

38
39

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

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

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

15 The compounds of the present invention may also be administered orally to non-human animals, for example companion animals such as dogs, cats and horses, and food-source animals, in the same dosage forms as used for humans, for example tablets, capsules, solutions, suspensions, pastes, powders etc.

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

25 The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and/or trim unwanted fat from pet animals, the instant invention provides the means by which this may be accomplished. For poultry, beef and swine breeders, utilization of the method of the present invention yields leaner animals that command higher sale prices from the meat industry.

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

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

Examples

35 Unless specified otherwise, starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd.

(Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (London, England) or may be prepared using methods known to those of average skill in the art from readily available materials.

General Experimental Procedures

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

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

15 Mass spectrometry analysis was also obtained by RP-HPLC gradient method for chromatographic separation. Molecular weight identification was recorded by positive and negative electrospray ionization (ESI) scan modes. A Waters/Micromass ESI/MS model ZMD or LCZ mass spectrometer (Waters Corp., Milford, MA) equipped with Gilson 215 liquid handling system (Gilson, Inc., Middleton, WI) and HP 1100 DAD (Hewlett Packard)
20 was used to carry out the experiments.

Where the intensity of chlorine or bromine-containing ions are described, the expected intensity ratio was observed (approximately 3:1 for ³⁵Cl/³⁷Cl-containing ions and 1:1 for ⁷⁹Br/⁸¹Br-containing ions) and only the lower mass ion is given. Optical rotations were determined on a PerkinElmer™ 241 polarimeter (available from PerkinElmer Inc.,
25 Wellesley, MA) using the sodium D line (λ = 589 nm) at the indicated temperature and are reported as follows [α]_D^{temp}, concentration (c = g/100 mL), and solvent.

Column chromatography was performed with either Baker™ silica gel (40 μm, J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) or Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glass columns, in Biotage™ columns (Biotage, Inc., Charlottesville, USA) or using an Isco Combiflash
30 Separation System under low nitrogen pressure. Radial chromatography was performed using a Chromatotron™ (Harrison Research). Selected purifications were performed using Shimadzu Preparation Liquid Chromatography. Chiral separations were made using a Chiralpak AD, (S,S)-Wheik-O 1 or Chiralcel OD column. References to "enantiomer 1" or "enantiomer 2" merely refer to the order in which the compounds elute from the column.

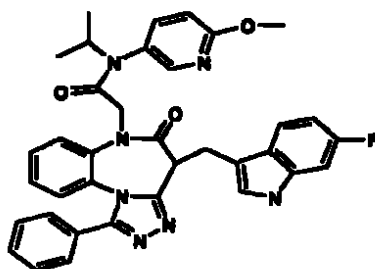
35 In the discussion which follows, certain common abbreviations and acronyms have been employed which include: AcOH (acetic acid), DMAP (4-dimethylaminopyridine), DMF (dimethylformamide), Et₂O (diethyl ether), EtOAc (ethyl acetate), EtOH (ethanol), Et₃N

31
40

(triethylamine), KHMDS (potassium hexamethyldisilazane), MeOH (methanol), NaBH(OAc)₂ (sodium triacetoxyborohydride), NaHMDS (sodium hexamethyldisilazane), TFA (trifluoroacetic acid), THF (tetrahydrofuran).

Example 1(A)

5 Preparation of 2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide



10 Step A: 2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

To a solution of N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide (Preparation 11) (150 mg, 0.311 mmol) and 6-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde (61 mg, 0.373 mmol) in toluene (20 mL) was added piperidine (100 μ L). The reaction vessel was equipped with a Dean-Stark trap that contained toluene and 4A molecular sieves and was heated at reflux for 24 hours. The solution was cooled to room temperature and was diluted with water. The aqueous solution was washed with EtOAc (3x) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) to yield 158 mg of 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. MS 628.3 (M+1), 626.2 (M-1).

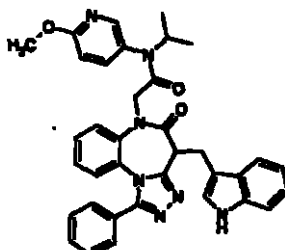
25 Step B: 2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

To a solution of 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (158 mg, 0.252 mmol) in MeOH (20 mL) was added ammonium formate (463 mg, 7.34 mmol) and 10% palladium on charcoal (112 mg). The reaction was heated at reflux for 24 hours. The suspension was filtered hot, rinsing with 10% MeOH in CH₂Cl₂ (3x) and with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic filtrates were concentrated and the residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH₂Cl₂ to

8% MeOH in CH₂Cl₂) to yield 110 mg of 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.39-7.82 (m, 9H) 7.15 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (t, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.01 (m, 6H); MS 630 (M+1), 628.5 (M-1).

Example 1(B)

Preparation of (-) 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide



10

Step A: 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-[5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetamide (Preparation 11) (293 mg, 0.608 mmol) was condensed with 1H-indole-3-carbaldehyde (106 mg, 0.729 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH₂Cl₂ to 10% MeOH in CH₂Cl₂) yielded 286 mg of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (s) and 7.90 (s, total 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.07-7.17 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 1.10 (m, 6H); MS 610.8 (M+1), 608.5 (M-1)

Step B: 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (276 mg, 0.453 mmol) was reduced and purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 5% MeOH in CH₂Cl₂) to yield 86 mg of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide as a racemic mixture. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 6H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.67-3.80 (m,

30

40
41

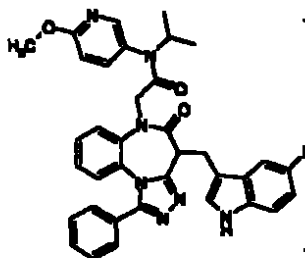
2H), 1.01 (m, 6H); MS 612.2 (M+1), 610.5 (M-1).

Step C: (-)-2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide, enantiomer 1

The racemic product of Step B, 2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (217 mg, 0.355 mmol), was separated into its enantiomers by high pressure chromatography using a Chiralpak AD column (5 cm x 50 cm), eluting with heptane in EtOH (75:12), using a flow rate of 85 mL/minute to give enantiomer 1 having a retention time of 7.04 minutes. The enantiomer was dissolved in EtOAc and the organic layer was washed with water (1x) and brine (1x). The organic extract was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide 85 mg of 2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (enantiomer 1). ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 6H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.90 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 1.01 (m, 6H); MS 612.9 (M+1), 610.5 (M-1); [α]_D²¹ -79.6 (c 0.325, ethanol).

Example 1(C)

Preparation of 2-[4-(5-Fluoro-1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide



20

Step A: 2-[4-(5-Fluoro-1H-Indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

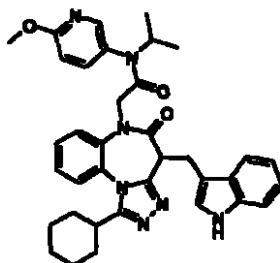
Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide (Preparation 11) (120 mg, 0.207 mmol) was condensed with 5-fluoro-1H-Indole-3-carbaldehyde (48 mg, 0.248 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (1% MeOH in CH₂Cl₂ to 7% MeOH in CH₂Cl₂) yielded 85 mg of 2-[4-(5-fluoro-1H-Indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. MS 628.8 (M+1), 626.4 (M-1).

Step B: 2-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (85 mg, 0.135 mmol) was reduced and purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH₂Cl₂ to 8% MeOH in CH₂Cl₂) to yield 42 mg of 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.38-7.65 (m, 8H), 7.19 (m, 3H), 7.14 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (t, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.01 (m, 6H); MS 630.4 (M+1), 628.5 (M-1).

Example 1(D)

Preparation of 2-[1-Cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

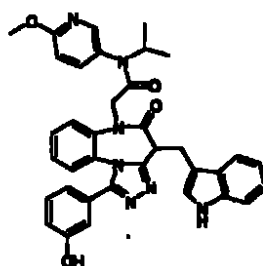


Step A: 2-[1-Cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, 2-(1-cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (Preparation 8(A)) (90 mg, 0.184 mmol) was condensed with 1H-indole-3-carbaldehyde (32 mg, 0.221 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) yielded 72.5 mg of 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 7.45-7.76 (m, 2H), 7.12-7.44 (m, 6H), 6.83 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.11-4.35 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.84 (dd, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.70 (m, 6H), 1.35 (m, 3H), 1.15 (m, 6H); MS 616.4 (M+1), 614.3 (M-1).

41
42Step B: 2-[1-Cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (72.5 mg, 0.118 mmol) was reduced. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) provided 19.7 mg of 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (t, 1H), 7.02-8.09 (m, 10H), 6.84 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.56-3.96 (m, 5H), 2.79 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (m, 7H), 1.53 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.05 (m, 6H); MS 618.7 (M+1).

Example 1(E)Preparation of 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamideStep A: 2-[1-(3-Benzoyloxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

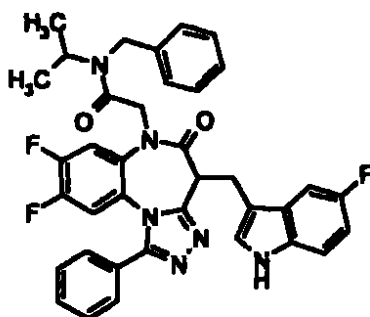
Following the procedure described for Example 1(A), Step A, 2-[1-(3-benzoyloxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (Preparation 6) (129 mg, 0.219 mmol) was condensed with 1H-indole-3-carbaldehyde (70 mg, 0.48 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) yielded 60 mg of 2-[1-(3-benzoyloxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.13 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.23-7.48 (m, 13H), 7.13 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 4.94 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 0.90-1.05 (m, 6H); MS 716.5 (M+1), 714.6 (M-1).

Step B: 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, 2-{1-(3-benzyloxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (60 mg, 0.084 mmol) was reduced and deprotected over 48 hours. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) provided 39.5 mg of 2-{1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl}-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.15 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 6.91-7.44 (m, 14H), 4.80-5.05 (m, 2H), 4.10-4.60 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 1H), 1.13 (m, 6H); MS 627 (M+1), 625 (M-1).

Example 1(F)

Preparation of N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide



15

Step A: N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-benzyl-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide (Preparation 9) (100 mg, 0.198 mmol) was condensed with 5-fluoro-1H-indole-3-carbaldehyde (38.8 mg, 0.238 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with 50% EtOAc in CH₂Cl₂ provided 91.5 mg of N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.92 (d, 1H), 7.10-7.67 (m, 13H), 6.84 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.37-4.97 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 1.20 (m, 6H); MS 647.4 (M+1), 645.3 (M-1).

Step B: N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

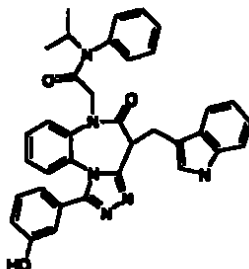
Following the procedure described for Example 1(A), Step B, N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-

43

benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (91.5 mg, 0.140 mmol) was reduced to yield 77.2 mg of N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H), 7.16-7.60 (m, 13H), 6.85 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.34-4.90 (m, 5H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.23 (m, 3H), 1.13 (m, 3H); MS 649.5 (M+1), 647.5 (M-1).

Example 1(G)

Preparation of 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



10

Step A: 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 12) (244 mg, 0.522 mmol) was condensed over 48 hours with 1H-Indole-3-carbaldehyde (105 mg, 0.723 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (EtOAc to 5% MeOH in EtOAc to 10% MeOH in EtOAc) yielded 177.9 mg of 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.90-7.63 (m, 16H), 4.95 (m, 1H), 3.68-4.50 (m, 3H), 1.11 (m, 6H); MS 595.3 (M+1), 593.3 (M-1).

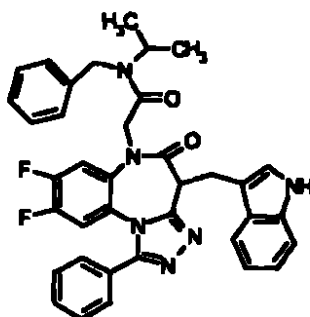
Step B: 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethylene)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (177.9 mg, 0.299 mmol) was reduced over 20 hours and was purified by reverse phase (C-18) high pressure chromatography eluting with a solvent gradient (15% of 0.1% formic acid / CH₃CN in 0.1% formic acid / water to 100% of 0.1% formic acid / CH₃CN) to yield 77 mg of 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.53 (m, 7H), 7.32 (m, 3H), 7.22 (t, 3H), 6.90-7.03 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 1.04 (m, 6H); MS 597.4 (M+1), 595.5 (M-1).

Example 1(H)

Preparation of N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide



Step A: N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-benzyl-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide (Preparation 9) (200 mg, 0.399 mmol) was condensed over 24 hours with 1H-indole-3-carbaldehyde (70 mg, 0.479 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 20% acetone in CH₂Cl₂) provided 190 mg of N-benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide. MS 629.3 (M+1), 627.3 (M-1).

Step B: N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide

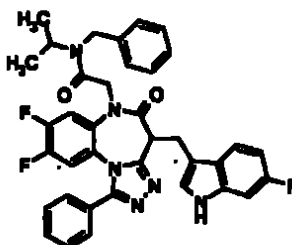
Following the procedure described for Example 1(A), Step B, N-benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide (185 mg, 0.294 mmol) was reduced over 24 hours. The reaction was filtered through Celite[®] and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and was washed with aqueous NaHCO₃ (1x). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative chromatography eluting with 5% MeOH in CH₂Cl₂ provided 35 mg of N-benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.30 (d, 1H), 6.98-7.64 (m,

42
44

15H), 6.68 (q, 1H), 4.08-4.90 (m, 5H), 3.73-3.89 (m, 3H), 1.08-1.28 (m, 6H); MS 631.3 (M+1), 629.3 (M-1).

Example 1(f)

5 Preparation of N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide



10 Step A: N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-benzyl-2-[8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (Preparation 9) (50 mg, 0.099 mmol) was condensed with 8-fluoroindole-3-carboxaldehyde (19.4 mg, 0.119 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with 50% EtOAc in CH₂Cl₂ yielded 23.5 mg of N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94 (d, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.27-7.49 (m, 9H), 6.95 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.35-5.0 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 1.23 (m, 6H); MS 647.3 (M+1), 645.3 (M-1).

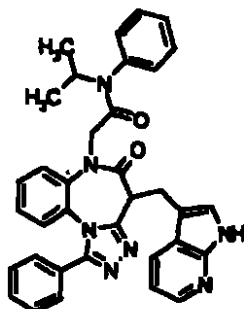
20

Step B: N-Benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (23 mg, 0.035 mmol) was reduced at 80°C over 24 hours. The reaction was filtered through Celite® and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and the organic solution was washed with aqueous NaHCO₃, was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide 22.7 mg of N-benzyl-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (s) and 8.28 (s, total 1H), 7.10-7.60 (m, 12H), 6.94 (d, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.31-4.95 (m, 5H), 3.61-3.93 (m, 3H), 1.07-1.30 (m, 6H); MS 649.5 (M+1), 647.5 (M-1).

30

Example 1(J)

Preparation of N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide

5 Step A: N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethylene)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide

Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide (Preparation 7(A)) (500 mg, 1.10 mmol) was condensed with 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbaldehyde (160 mg, 1.16 mmol) in pyridine (5 mL). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (5% acetone in CH₂Cl₂ to 50% acetone in CH₂Cl₂ to 10% MeOH in CH₂Cl₂) yielded 300 mg of N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethylene)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H), 8.05 (d) and 7.96 (d, total 1H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.33-7.51 (m, 9H), 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.80 (t, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.50 (d) and 4.30 (d, total 1H), 4.15 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 1.14 (m, 6H); MS 580.6 (M+1).

20 Step B: N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide

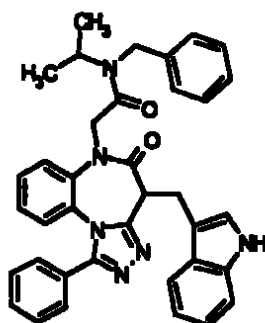
Following the procedure described for Example 1(A), Step B, N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethylene)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide (300 mg, 0.516 mmol) was reduced at 60°C for 6.5 hours. The reaction was filtered through Celite® and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc and the organic solution was washed with water (1x). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification using reverse phase (C-18) high pressure chromatography eluting with a solvent gradient over 6 minutes (35% of 0.1% NH₄OH / CH₃CN in 0.1% of NH₄OH / H₂O to 100% of 0.1% NH₄OH / CH₃CN) provided 100 mg of N-isopropyl-2-[5-oxo-1-phenyl-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmethyl)-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.22 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.32-7.48 (m, 9H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.85

23
45

(d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.70 (t, 1H), 1.09 (m, 6H); MS 582.6 (M+1), 580.5 (M-1).

Example 1(K)

5 Preparation of (-)-N-Benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide, enantiomer 1



Step A: N-Benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

10 Following the procedure described for Example 1(A), Step A, N-benzyl-N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide (Preparation 10) (13.9 g, 29.8 mmol) was condensed with 1H-Indole-3-carbaldehyde (5.2 g, 35.8 mmol) for 48 hours. The volatiles were concentrated *in vacuo* to provide 18.5 g of N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.01 (d, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.43-7.11 (m, 12H), 6.99 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.71-4.48 (m, 4H), 4.23 (m, 1H), 1.20 (m, 6H); MS 593.3 (M+1).

Step B: N-Benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

20 Following the procedure described for Example 1(A), Step B, N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (18.5 g, 31.2 mmol) was reduced at 60°C over 24 hours. The reaction was filtered through Celite® and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and the organic solution was washed with water. The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in toluene and was stirred at 60°C for 24 h. The solids were filtered to provide 12.4 g of N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide as a racemic mixture. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.48-7.23 (m,

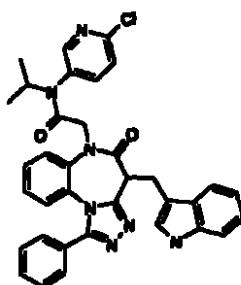
8H), 7.17-7.01 (m, 6H), 6.83 (dd, 1H), 4.98-4.40 (m, 5H), 4.17-3.89 (m, 2H), 3.80 (m) and 3.72 (m, total 1H), 1.20 (dd, 3H), 1.13 (dd, 3H); MS 595.3 (M+1).

5 Step C: (-)-N-Benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide, enantiomer 1

The racemic product of Step B, N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (13.56 g, 22.8 mmol), was separated into its enantiomers by high pressure chromatography using a (S,S)-Whelk-O 1 column (5 cm x 25 cm), eluting with heptane in EtOH (80:40), using a flow rate of 140 mL/minute to give enantiomer 1 having a retention time of 17 minutes. The active enantiomer (enantiomer 1) was dissolved in CH₂Cl₂ and the organic solution was washed with aqueous NaHCO₃ (1x) and brine (1x). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to provide 6.4 g of (-)-N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (enantiomer 1).
15 A mixture of the solid (6.4 g, 10.77 mmol) in EtOH (250 mL) was heated at 45°C for 96 hours, slowly cooled to room temperature over 4 hours, filtered and washed with minimal amount of EtOH to provide 5 g of crystalline (-)-N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (enantiomer 1), mp 244-245°C. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.79-10.77 (d, 1H), 7.78-7.74 (d, 1H), 7.58-7.24 (m, 7H), 7.20-7.12 (m, 5H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.20 (m, 0.5H), 4.95 to 4.83 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.47 (m, 0.5H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 2H), 1.12-1.10 (d, 1.7H), 1.00-0.99 (d, 1.7H), 0.94-0.92 (d, 2.6H); [α]_D²⁰ -49.3 (c 1, ethanol).

Example 2(A)

25 Preparation of N-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide



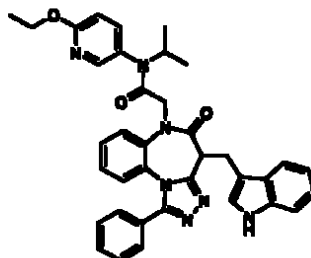
30 To a solution of [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid (Preparation 15) (30 mg, 0.06 mmol) and (6-chloro-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine (Preparation 2(A)) (10.1 mg, 0.06 mmol) in benzene (2 mL) was

AA
46

added PCl_3 (2.0 M in CH_2Cl_2 , 0.1 mL, 0.198 mmol) and the reaction was heated at reflux for 24 hours. The reaction was cooled to room temperature and was diluted with CH_2Cl_2 . The organic solution was washed consecutively with aqueous NaHCO_3 (1x), water (1x), 1N HCl (1x), and water (1x). The organic solution was dried (MgSO_4) and the volatiles were concentrated *in vacuo*. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with 10% EtOH in CH_2Cl_2 to yield 5 mg of N-(6-chloro-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76-7.29 (m, 11H), 7.06 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 4.45-4.15 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 0.06 (s, 6H); MS 616.6 (M+1), 614.5 (M-1).

Example 2(B)

Preparation of N-(6-Ethoxy-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

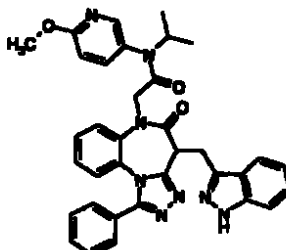


15

Following the procedure described for Example 2(A), [4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid (Preparation 15) (300 mg, 0.65 mmol) was reacted with (6-ethoxy-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine (Preparation 2(B)) (117 mg, 0.65 mmol) and PCl_3 in dichloroethane at 100°C . Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (5% of 0.5% NH_4OH / MeOH in CH_2Cl_2 to 10% of 0.5% NH_4OH / MeOH in CH_2Cl_2) provided 85.1 mg of N-(6-ethoxy-pyridin-3-yl)-2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.38-7.52 (m, 6H), 7.24 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.89 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 1.38 (t, 3H), 0.99 (m, 6H); MS 626.7 (M+1), 624.6 (M-1).

25

Example 3(A)

Preparation of 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

5

Step A: 3-(6-[[isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-carbamoyl]-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-6-yl)-acetamide (Preparation 11) (520 mg, 1.079 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C was added NaH (60% in oil, 50 mg, 1.27 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 45 minutes and 3-bromomethyl-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (423 mg, 1.36 mmol) in DMF (5 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with brine. The aqueous solution was washed with EtOAc (3x). The combined organic solutions were washed with brine (1x), dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to provide 3-(6-[[isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-carbamoyl]-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.05 (d, 1H), 6.80-7.75 (m, 15H), 4.75 (m) and 4.60 (t, total 3H), 3.85-4.20 (m, 6H), 1.65 (m, 9H), 0.96 (m, 6H); MS 713.6 (M+1), 711.5 (M-1).

Step B: 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

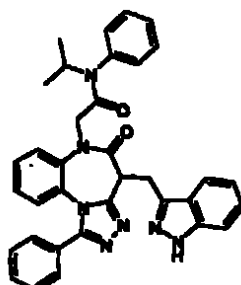
The product of Step A, 3-(6-[[isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-carbamoyl]-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester, was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) and TFA (2 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was concentrated *in vacuo*. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (1% MeOH in EtOAc to 5% MeOH in EtOAc) provided 172 mg of 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.39 (q, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88

45
47

(m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.99-4.12 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 0.95 (m, 6H); MS 613.8 (M+1), 611.5 (m-1).

Example 3(B)

5 Preparation of 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



10 Step A: 3-[6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester
Following the procedure described for Example 3(A), Step A, N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide (Preparation 7(A)) (411.7 mg, 0.9118 mmol) was alkylated with 3-bromomethyl-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (309 mg, 0.993 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (EtOAc to 5% MeOH in EtOAc) provided 391.9 mg of 3-[6-
15 [(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.99 (m, 2H), 7.22-7.66 (m, 15H), 7.01 (dd, 1H), 4.53-4.81 (m, 3H), 3.88-4.21 (m, 3H), 1.65 (m, 9H), 0.94 (m, 6H).

20

Step B: 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

To a solution of 3-[6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (391.9 mg, 0.674 mmol) in dioxane (8 mL) was added 4M HCl in dioxane (8 mL). The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with EtOAc. The organic solution was washed with aqueous NaHCO₃ and brine, was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (EtOAc to 10% MeOH in EtOAc) provided 260.9 mg of 2-[4-(1H-indazol-3-
25 yl-methyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide as a racemic mixture. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.90 (d, 1H), 7.65 (d, 2H),
30

7.34-7.54 (m, 12H), 7.22 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.92-4.12 (m, 3H), 0.99 (m, 6H); MS 582.7 (M+1), 580.4 (M-1).

Alternative preparation:

Step A: ~~N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-~~

5 ~~N-phenyl-acetamide~~

To a solution of 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(A)) (2.5 g, 9.05 mmol) in DMF (40 mL) at 0°C was added sodium hydride (80% in oil, 0.36 g, 9.0 mmol). The reaction was warmed to room temperature and was stirred for 40 minutes. The reaction was cooled to -6°C and a solution of 2-bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 1(A)) (2.55 g, 9.95 mmol) in DMF (20 mL) was added to the reaction mixture dropwise over 0.5 hour, maintaining the internal reaction temperature below -3°C. The reaction mixture was stirred for 105 minutes below -3°C and brine (200 mL) was added. The aqueous solution was washed with ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to 1/3 volume.

15 Hexanes were slowly added until a solid crashed out. The white solid was collected by filtration and was rinsed with ether and hexanes to give 2.96 g of N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide. MS 452 (M+1). This intermediate was carried forward according to Example 3(B), Steps A and B above to afford 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide as a racemic mixture.

Example 3(C)

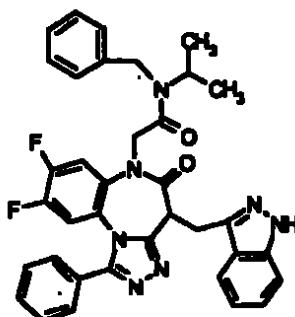
~~Preparation of (-) 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide, enantiomer 2~~

25 Racemic 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Example 3(B)) was separated into its enantiomers using a Chiralcel OD column (10 cm x 50 cm), eluting with heptane/ethanol (3:1) containing 0.05% diethylamine, using a flow rate of 250 mL/minute, to provide (-) 2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (enantiomer 2) having a retention time of 9.21 minutes.

30 ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.34-7.47 (m, 10H), 7.10-7.22 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.41 (br d, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.93-4.11 (m, 3H), 1.00 (m, 6H); MS 582.5 (M+1); [α]_D²⁰ -109.6 (c 1.1, ethanol).

46
48

Example 3(D)

Preparation of N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide

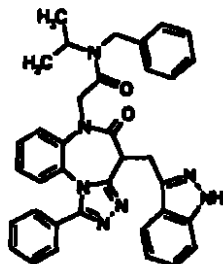
5 Step A: 3-[(6-[(Benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Following the procedure described in Example 3(A), Step A, N-benzyl-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide (Preparation 9) (200 mg, 0.399 mmol) was alkylated with 3-bromomethyl-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (136 mg, 0.439 mmol). The reaction was diluted with a pH 6.8 buffer solution and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The organic solution was washed with brine (4x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 30% MeOH in CH₂Cl₂) provided 100 mg of 3-[(6-[(benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS 732.5 (M+1), 730.4 (M-1).

Step B: N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide

20 To a solution of 3-[(6-[(benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.137 mmol) in dioxane (1 mL) was added HCl (4.0M in dioxane, 2 mL). The reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The volatiles were concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in CH₂Cl₂. The organic solution was washed with aqueous NaHCO₃ (1x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by preparative chromatography eluting with 5% MeOH in CH₂Cl₂ provided 45 mg of N-benzyl-2-(8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.92 (m, 1H), 7.04-7.66 (m, 14H), 6.67 (s, 1H), 4.22-4.96 (m, 6H), 3.91-4.13 (m, 2H), 1.01-1.22 (m, 6H); MS 632.3 (M+1), 630.2 (M-1).

Example 3(E)

Preparation of (-) N-Benzyl-2-[4-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide, enantiomer 2

5

Step A: 3-[6-[(Benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Following the procedure described in Example 3(A), Step A, N-benzyl-N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide (Preparation 10) (210 mg, 0.451 mmol) was alkylated with 3-bromomethyl-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (150 mg, 0.473 mmol). The reaction was diluted with a pH 6.8 buffer solution and the aqueous solution was washed with EtOAc. The organic solution was washed with brine (3x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified (2x) by preparative chromatography eluting with 5% acetone in CH_2Cl_2 followed by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% acetone in CH_2Cl_2 to 14% acetone in CH_2Cl_2) to provide 19.1 mg of 3-[6-[(benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 8.05 (m, 1H), 7.12-7.71 (m, 15H), 7.03 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.21 (d) and 4.90 (d, total 1H), 4.61-4.72 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 3.96-4.15 (m, 2H), 1.61 (d, 9H), 1.16 (dd, 3H), 1.04 (dd, 3H); MS 696.4 ($M+1$).

Step B: N-Benzyl-2-[4-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described in Example 3(B), Step B, 3-[6-[(benzyl-isopropyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl]-indazole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (19.1 mg, 0.274 mmol) was deprotected with HCl (4.0M in dioxane, 0.8 mL) over 24 hours. The reaction was diluted with EtOAc, and the organic solution was washed with aqueous NaHCO_3 (1x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by preparative chromatography eluting with 5% MeOH in CH_2Cl_2 provided 8.5 mg of N-benzyl-2-[4-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-

47
49

2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide as a racemic mixture. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.97 (t, 1H), 7.12-7.84 (m, 15H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.08 (d) and 4.81 (d, total 1H), 4.60-4.74 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 1.16 (dd, 3H), 1.05 (dd, 3H); MS 596.2 (M+1), 594.2 (M-1).

5

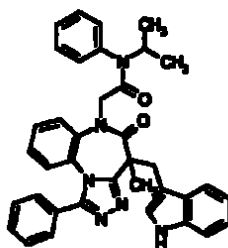
Step C: (-) N-Benzyl-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide, enantiomer 2

The racemic product of Step B, N-benzyl-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (1.57 g, 2.64 mmol),
10 was separated into its enantiomers using a Chiralcel OD column (10 cm x 25 cm), eluting with 50% EtOH in heptane, using a flow rate of 250 mL / minute. The enantiomer having a retention time of 17.396 minutes (enantiomer 2) was dissolved in CH_2Cl_2 and the organic solution was washed with aqueous NaHCO_3 (1x) and brine (1x). The organic solution was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to provide 660 mg of (-) N-benzyl-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide (enantiomer 2). ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.97 (t, 1H), 7.12-7.85 (m, 15H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.10 (d) and 4.82 (d, total 1H), 4.60-4.73 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 1.16 (dd, 3H), 1.05 (dd, 3H); MS 596.1 (M+1), 594.0 (M-1); $[\alpha]_D^{20}$ -145.3 (c 1.01, ethanol).

15

Example 4

Preparation of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



Step A: 3-(6-((isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl)-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester
25 To a solution of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Example 8(A)) (250 mg, 0.431 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) at 0°C was added DMAP (5 mg, 0.0431 mmol) and a solution of di-tert-butyl dicarbonate (103 mg, 0.47 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). The reaction was stirred at room
30 temperature for 4.5 hours. The reaction was diluted with water and the organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (10% acetone in CH_2Cl_2 to 40% acetone in CH_2Cl_2) provided

290 mg of 3-(6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33-8.10 (m, 15H), 6.90-7.20 (m, 4H), 4.15-4.90 (m, 2H), 3.65-4.05 (m, 4H), 1.63 (m 9H), 0.97 (m, 6H); MS 681.2 (M+1).

5

Step B: 3-(6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

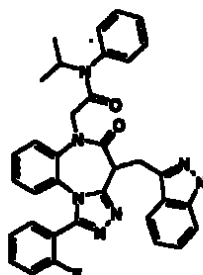
To a solution of 3-(6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.147 mmol) in DMF (2 mL) at -5°C was added KHMDS (0.5M in THF, 322 μL, 0.161 mmol). The solution was stirred at -5°C for 20 minutes and methyl iodide (10 μL, 0.161 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours, was diluted with EtOAc and the organic solution was washed with brine (3x). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by preparative chromatography (2x) eluting with 50% EtOAc in hexanes to provide 34 mg of 3-(6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.05 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.36-7.54 (m, 10H), 7.08-7.30 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.10 (m, 6H); MS 695.3 (M+1).

Step C: 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

To a solution of 3-(6-[(isopropyl-phenyl-carbamoyl)-methyl]-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-5,6-dihydro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ylmethyl)-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester in dioxane (1 mL) was added HCl (4.0M in dioxane, 550 μL) and the reaction was stirred at room temperature for 50 hours. The volatiles were concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in CH₂Cl₂. The organic solution was washed with aqueous NaHCO₃ (1x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by preparative chromatography eluting with 40% acetone in CH₂Cl₂ provided 17 mg of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-4-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.37 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.53-7.23 (m, 13H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.76-3.58 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.11 (m, 6H); MS 595.2 (M+1).

48
50**Example 5(A)**

Preparation of 2-[1-(2-Fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



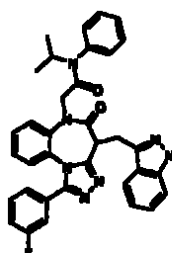
5

Following the procedure described for Preparation 4(C); 2-fluoro-benzoic acid hydrazide was reacted with 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)). This intermediate was carried forward according to Example 3(B) Steps A and B above to afford 2-[1-(2-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.92 (d, 1H), 7.96 (dt, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33-7.50 (m, 7H), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.02-7.10 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.92-4.03 (m, 3H), 1.04 (m, 6H); MS 600 (M+1).

15

Example 5(B)

Preparation of 2-[1-(3-Fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



20

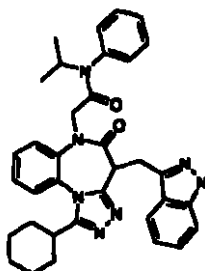
Following the procedure described for Preparation 4(C), Step A; 3-fluoro-benzoic acid hydrazide was reacted with 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)). This intermediate was carried forward according to Example 3(B) Steps A and B to afford 2-[1-(3-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.95 (d, 1H), 7.35-7.50 (m, 10H), 7.15-7.21 (m, 5H), 6.91 (d,

25

1H), 4.76-4.83 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.34 (t, 1H), 3.92-4.08 (m, 3H), 0.98 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

Example 5(C)

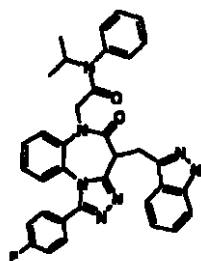
Preparation of 2-[1-Cyclohexyl-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



Following the procedure described for Preparation 4(C), Step A; cyclohexanecarboxylic acid hydrazide (Preparation 14) was reacted with 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)). This intermediate was carried forward according to Example 3(B) Steps A and B to afford 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.92 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 3H), 7.37-7.50 (m, 6H), 7.16-7.20 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.91 (d, 2H), 1.07-1.66 (br.m, 3H), 1.01 (dd, 6H); MS 588 (M+1).

Example 5(D)

Preparation of 2-[1-(4-Fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,8,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



Following the procedure described for Example 4(C), Step A; 4-fluorobenzoic acid hydrazide was reacted with 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)). This intermediate was carried forward according to

A
51

Example 3(B) Steps A and B to afford 2-[1-(4-fluoro-phenyl)-4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.92 (d, 1H), 7.64-7.87 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 7H), 7.07-7.20 (m, 6H), 6.87 (d, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.32-4.36 (m, 1H), 3.91-4.05 (m, 3H), 0.98 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

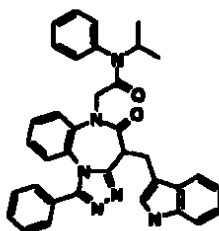
Example 5(E)

Preparation of N-(4-Fluoro-phenyl)-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide

Following the procedure described for Preparation 4(C), Alternative preparation Step A; 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(A)) (1.0 g, 3.62 mmol) was alkylated with 2-bromo-N-(4-fluoro-phenyl)-N-isopropyl-acetamide (Preparation 1(D)) (1.1 g, 3.98 mmol). This intermediate was carried forward according to Example 3(B) Steps A and B to afford N-(4-fluoro-phenyl)-2-[4-(1H-indazol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.94 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.38-7.59 (br. m, 7H), 7.12-7.29 (br. m, 6H), 6.90 (d, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 4.36-4.45 (br. m, 2H), 3.95-4.05 (br. m, 3H), 0.98 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

Example 8(A)

Preparation of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



Step A: 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

To a solution of N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide (Preparation 7(A)) (1.2 g, 2.7 mmol) in toluene (15 mL) was added 1H-indole-3-carbaldehyde (0.46 g, 3.2 mmol) and piperidine (0.4 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 14 hours. Activated 4 Å molecular sieves (2 g) were added and the reaction mixture was refluxed for 24 hours. The sieves were removed by filtration and the filtrate was concentrated. The residue was triturated with methylene chloride and the solid was collected via filtration and was dried *in vacuo* to give 1.5 g of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. The filtrate was concentrated and was purified by

chromatography (20% acetone/methylene chloride) to afford an additional 320 mg of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[s]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide, MS 578.2 (M+1).

5 Step B: 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraza-
benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

To 10% Pd/C and EtOH was added 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (0.71 g, 1.2 mmol). An additional 25 mL of EtOH was added followed by ammonium formate (0.77 g, 12.2 mmol). The reaction mixture was heated to 80°C for 8 hours. The catalyst was removed by filtration through Celite® and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic solution was washed with saturated NaHCO₃. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated. The crude product was purified by chromatography (0% to 18% acetone/methylene chloride) to give 128 mg of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide as a racemic mixture. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.18 (s, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.510-7.41 (m, 8H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 7.027 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.40 (br d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.79 (m, 3H), 1.03 (dd, 6H); MS 581.4 (M+1).

20 **Example 6(B)**

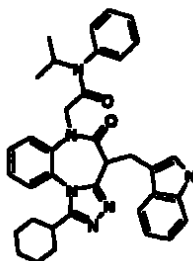
Preparation of (-)-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide, enantiomer 1

25 **Racemic 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Example 6(A))** was separated into its enantiomers using a Chiralpak AD column (10 cm x 50 cm), eluting with heptane/ethanol (80:20), using a flow rate of 250 mL/minute to provide (-) 2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (enantiomer 1) having a retention time of 8.64 minutes. MS 551 (M+1); $[\alpha]_D^{25}$ -81.4 (c 1.04, ethanol). .

10
52**Example 6(C)**

Preparation of 2-[1-Cyclohexyl-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

5



Following the procedure described for Example 6(A), Step A; 2-(1-cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

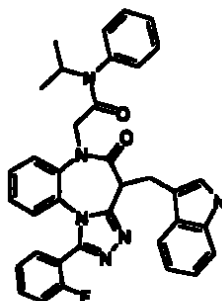
10 (Preparation 8(B)) was condensed with 1H-indole-3-carbaldehyde. This intermediate was carried forward according to Example 6(A) Step B to afford 2-[1-cyclohexyl-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 8.44 (s, 1H), 7.42-7.48(m, 4H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 2.83 (br.m, 1H), 2.19 (br.m, 1H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.68 (br.s, 4H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.23 (t, 1H), 1.06 (m, 6H); MS 587 (M+1).

15

Example 6(D)

Preparation of 2-[1-(2-Fluoro-phenyl)-4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

20

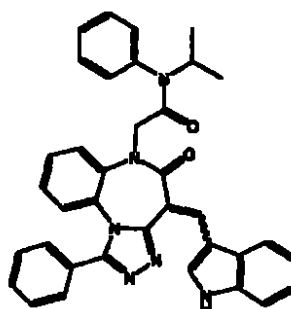


Following the procedure described for Example 6(A), Step A; 2-(1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

25 (Preparation 7(B)) was condensed with 1H-indole-3-carbaldehyde. This intermediate was carried forward according to Example 6(A) Step B to afford 2-[1-(2-fluoro-phenyl)-4-(1H-

Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.40-7.59 (m, 6H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.23-7.32 (br. m, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.05-7.12 (m, 3H), 6.81-6.83 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.83-3.84 (m, 3H), 1.12 (d, 6H); MS 599 (M+1).

Example 7



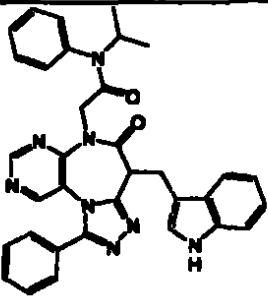
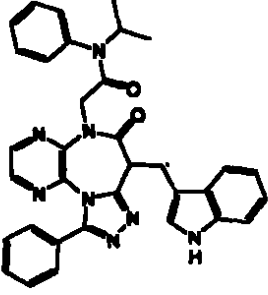
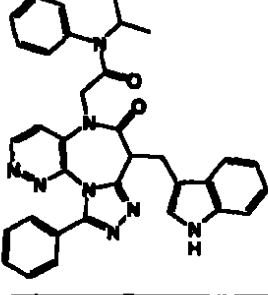
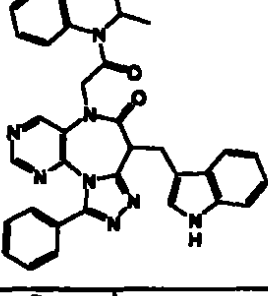
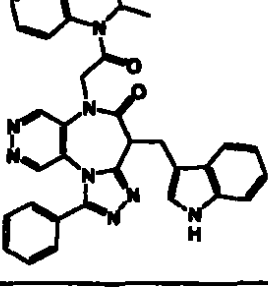
- 10 Preparation of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
- To a solution of N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide (Preparation 7(A)) (1.2 g, 2.7 mmol) and piperidine (0.4 mL, 1.33 mmol) in toluene was added 1H-indole-3-carbaldehyde (0.48 g, 3.2
- 15 mmol). The reaction mixture was heated at 110°C for 31 hours. Activated 4Å molecular sieves (2 g) were added. The reaction mixture was heated for 24 hours at 110°C. The reaction was cooled to room temperature and the molecular sieves were filtered with the aid of toluene. The filtrate was concentrated and the residue was purified by chromatography (12% - 20% acetone/methylene chloride) to give 1.5 g of 2-[4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-
- 20 oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide as a solid. MS 579.2 (M+1).

51
53

Example 8

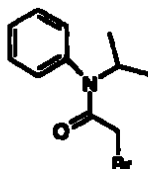
Each of the compounds in the table below may be prepared by procedures similar to those described in the Examples above.

	Structure	Name
A		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
B		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,9,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
C		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,8,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
D		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,7,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
E		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,7,8,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

	Structure	Name
F		2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,7,9,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
G		2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,7,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
H		2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,8,9,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
I		2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,8,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
J		2-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,8,9,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

52
54

	Structure	Name
K		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-3,6,10b-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide
L		2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,6,10b-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

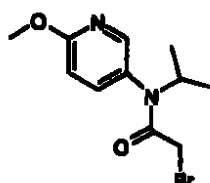
Preparation 1(A)**Preparation of 2-Bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide**

5

To a solution of N-isopropylaniline (21.58 g, 180 mmol) in CH_2Cl_2 (350 mL) was added triethylamine (26.7 mL, 190 mmol). The solution was cooled to 0°C and bromoacetyl bromide (14.0 mL, 160 mmol) was added slowly over 1 hour. The reaction was warmed to room temperature and was stirred for 24 hours. The reaction was diluted with 5% aqueous HCl. The organic solution was washed with 5% aqueous HCl (2x), aqueous NaHCO_3 (1x), and brine (1x). The organic solution was filtered through a silica gel pad, eluting with CH_2Cl_2 . Recrystallization from hexanes (80 mL) provided 22.47 g of 2-bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.45 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.05 (d, 6H); MS 256.2 ($\text{M}+1$).

15

Preparation 1(B)

Preparation of 2-Bromo-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

5

Method 1:

Step A: Isopropylidene-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine

To a solution of 5-amino-2-methoxypyridine (18 g, 161 mmol) in methanol (80 mL) was added acetone (20 mL, 177 mmol). The reaction was heated at reflux for 24 hours and the volatiles were concentrated *in vacuo* to provide 21.3 g of isopropylidene-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

10

Step B: Isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine

To a solution of isopropylidene-(4-methoxy-phenyl)-amine (21.3 g, 129 mmol) in a mixture of EtOH (100 mL) and MeOH (50 mL) at 0°C was added NaBH₄ (14.7 g, 389 mmol) in 3 portions. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours and was diluted with water. The aqueous layer was washed with EtOAc (3x) and the combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH₂Cl₂ to 12% MeOH in CH₂Cl₂) to provide 11.26 g of isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 1.19 (d, 6H).

20

Method 2:

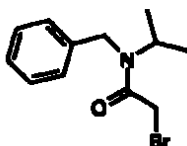
Step A: Isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine

To a solution of 5-amino-2-methoxypyridine (747 mg, 6.02 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added acetone (500 μL) and sodium triacetoxyborohydride (1.95 g, 9.20 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 20 hours and was diluted with aqueous NaHCO₃. The aqueous solution was washed with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic solutions were washed with brine (1x), dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (5% EtOAc in hexanes to 50% EtOAc in hexanes) to provide 810 mg of isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 1.19 (d, 6H).

30

53
55**Step B: 2-Bromo-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide**

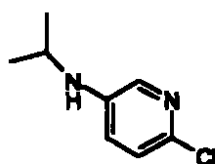
To a solution of isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine (6.73 g, 41.0 mmol) in CH_2Cl_2 (130 mL) at 0°C was added diisopropylethylamine (7.15 mL, 41.0 mmol) followed by bromoacetyl bromide (8.28 g, 41.0 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) over 0.5 hours. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with water. The organic solution was washed with brine (1x), dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (1% MeOH in CH_2Cl_2 to 5% MeOH in CH_2Cl_2) to provide 2.27 g of 2-bromo-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.06 (m, 6H).

Preparation 1(C)**Preparation of N-Benzyl-2-bromo-N-isopropyl-acetamide**

To a solution of N-isopropylbenzylamine (40 mL, 240 mmol) in CHCl_3 (300 mL) was added Et_3N (36.8 mL). The reaction was cooled to 0°C and bromoacetyl bromide (21.8 mL, 251 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with CH_2Cl_2 . The organic solution was washed consecutively with 5% aqueous HCl (1x) and aqueous NaHCO_3 (1x). The organic solution was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was dissolved in 40% EtOAc in hexanes and was filtered through a silica gel pad to provide 52.2 g of N-benzyl-2-bromo-N-isopropyl-acetamide. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.20-7.40 (m, 5H), 4.53 (d, 2H), 4.22 (m) and 4.74 (m, total 1H), 4.01 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

Preparation 1(D)**Preparation of 2-Bromo-N-(4-fluoro-phenyl)-N-isopropyl-acetamide**

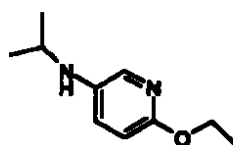
Following the procedure described for Preparation 1(A); (4-fluoro-phenyl)-isopropyl-amine (13.70 g, 89.54 mmol) was alkylated with bromoacetyl bromide (7.78 mL, 89.54 mmol) to provide 15.02 g of 2-bromo-N-(4-fluoro-phenyl)-N-isopropyl-acetamide as an oil. ^1H NMR (CD_2Cl_2) δ 7.14-7.23 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.05 (d, 6H).

Preparation 2(A)**Preparation of (6-Chloro-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine**

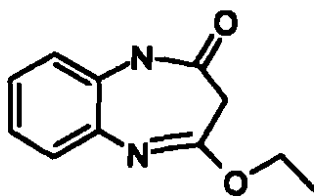
- 5 To a solution of 2-chloro-5-aminopyridine (500 mg, 3.88 mmol) and acetone (250 μ L, 4.27 mmol) in dichloroethane (13 mL) was added $\text{NaBH}(\text{OAc})_2$ (989 mg, 4.66 mmol) and AcOH (330 μ L, 5.82 mmol). The reaction was stirred for 24 hours and was diluted with 1N NaOH. The aqueous solution was washed with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic solutions were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by medium pressure chromatography
- 10 eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH_2Cl_2 to 5% MeOH in CH_2Cl_2) provided 505.2 mg of (6-chloro-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.64 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 3.55 (m, 1H), 1.17 (d, 6H).

Preparation 2(B)**Preparation of (6-Ethoxy-pyridin-3-yl)-isopropyl-amine**

15



- Following the procedure described for Preparation 2(A), 6-ethoxy-pyridin-3-ylamine (10 g, 72.4 mmol) was reacted with acetone (4.8 mL) to provide 11.18 g of (6-ethoxy-pyridin-3-yl)-
- 20 isopropyl-amine. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.48 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.48 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.14 (d, 6H); MS 181.3 (M+1).

Preparation 3(A)**Preparation of 4-Ethoxy-1,3-dihydro-benzof[1,4]diazepin-2-one**

25

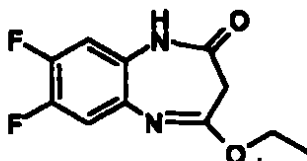
To a solution phenylenediamine (17.2 g, 159.2 mmol) and acetic acid (0.4 mL) in xylenes (225 mL) at 140°C was added 3,3-diethoxyacrylic acid ethyl ester (30.0 g, 159.2 mmol) in

54
56

xylenes (80 mL) dropwise over 50 minutes. The reaction was heated at 140°C for 2 hours, was cooled to room temperature, and was stirred for 24 h. The resulting white precipitate was filtered, was washed with ether (100 mL), and was dried under vacuum to provide 18.37 g of 4-ethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one as a white fluffy solid. MS 205 (M+1).

Preparation 3(B)

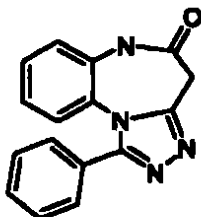
Preparation of 4-Ethoxy-7,8-difluoro-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one



To a solution of 1,2-diamino-4,5-difluorobenzene (4.0 g, 27.75 mmol) in xylenes (50 mL) at 140°C was added acetic acid (200 µL) followed by a solution of 3,3-diethoxyacrylic acid ethyl ester (5.22 g, 27.75 mmol) in xylenes (25 mL) over 1 hour. The reaction was heated at 140°C for 2 hours, was cooled to room temperature, and was concentrated. The residue was triturated in hexanes to provide 5.38 g of 4-ethoxy-7,8-difluoro-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.05 (q, 1H), 6.87 (q, 1H), 4.29 (q, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.35 (t, 3H).

Preparation 4(A)

Preparation of 1-Phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-5-one



To a solution of 4-ethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (Preparation 3(A)) (5 g, 24 mmol) in glacial AcOH (75 mL) was added benzoic acid hydrazide (3.33 g, 24.5 mmol). The reaction mixture was heated to 120°C for 2 hours and was cooled to room temperature.

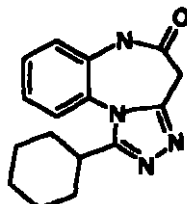
The solvent was removed *in vacuo* by azeotropic distillation with heptane (2x). The residue was dissolved in a minimum amount of methylene chloride and 50 mL ethyl acetate and the solution was poured slowly with stirring into a solution of 100 mL saturated NaHCO₃/100 mL water. Ether (150 mL) was added and the mixture was stirred for 5 minutes. The precipitate was collected by filtration, was washed with water and the minimum amount of ether to give 5.89 g of 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo(e)azulen-5-one. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.02

(br s, 1H), 7.48-7.36 (m, 6H), 7.10 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.60 (d, 1H); MS 277 (M+1).

Preparation 4(B)

Preparation of 1-Cyclohexyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one

5

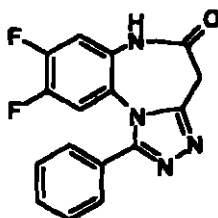


To a solution of 4-ethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (Preparation 3(A) (5 g, 24.5 mmol) in glacial acetic acid (75 mL) was added cyclohexanecarboxylic acid hydrazide (Preparation 14) (3.5 g, 24.5 mmol). The reaction was heated at 120°C for 2.5 hours, was
10 cooled to room temperature, and EtOAc (50 mL), water (50 mL) and aqueous NaHCO₃ (50 mL) were added. The mixture was stirred for 5 minutes and Et₂O was added (125 mL). The suspension was stirred for 15 minutes and the solids were removed by filtration with the aid of Et₂O to provide 5.92 g of 1-cyclohexyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.36 (s, NH), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.47
15 (d, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.24 (d, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.16 (m, 1H); MS 283.4 (M+1), 281.3 (M-1).

Preparation 4(C)

Preparation of 8,9-Difluoro-1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one

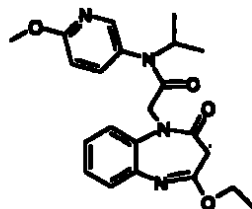
20



To a solution of 4-ethoxy-7,8-difluoro-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (Preparation 3(B) (5.38 g, 22.4 mmol) in acetic acid (100 mL) was added benzoic hydrazide (3.11 g, 22.85 mmol). The reaction was heated to 120°C for 18 hours and the volatiles were concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ and the organic solution was
25 washed with aqueous NaHCO₃ (1x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The solid residue was triturated with a warm mixture of EtOAc and hexanes and was filtered. The solids were triturated in 50% hexanes in Et₂O and filtered to provide 3.97 g of 8,9-difluoro-1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.52-7.36 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.76 (d, 1H); MS 313.1 (M+1), 311.1 (M-1).

53
57

Preparation 5(A)

Preparation of 2-(4-Ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

5

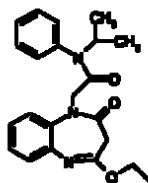
To a solution of 4-ethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (Preparation 3(A) (2 g, 9.79 mmol) in DMF (40 mL) at 0°C was added NaH (80% in oil, 431 mg, 10.8 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 0.5 hour and a solution of 2-bromo-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (Preparation 1(B) (2.95 g, 10.28 mmol) in DMF (5 mL) was added.

- 10 The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and was diluted with water, brine, and CH₂Cl₂. The aqueous solution was washed with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organics were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (hexanes to 70% EtOAc in hexanes) provided 2.87 g of 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s) and 7.93 (s, total 1H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 3H), 6.80 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.67 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 1.32 (m, 3H), 1.09 (m, 6H).

15

Preparation 5(B)

- 20 Preparation of 2-(4-Ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

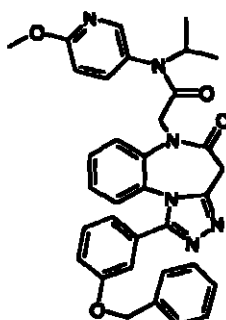


- 25 To a solution of 4-ethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one (Preparation 3(A) (5.0 g, 24.5 mmol) in DMF (100 mL) was added potassium bis(trimethyl silyl) amide (49 mL of 0.5 M solution in toluene, 24.5 mmol) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 20 minutes and was cooled to -17°C. A solution of 2-bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 1(A) (6.9 g, 27 mmol) in DMF (50 mL) was added dropwise so the internal temperature remained below -15°C. The reaction mixture was stirred at -16°C for 1 hour, was warmed
- 30 to room temperature and was diluted with ethyl acetate. The organic phase was washed

with brine, dried over sodium sulfate and was concentrated. The resulting pale brown solid was triturated with ether to obtain 3.2 g of 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide as a white powder. The filtrate was concentrated and the residue was triturated with ether/hexanes. The solid was collected by filtration to give a second crop of 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (3.4 g). MS 380.2 (M+1).

Preparation 6

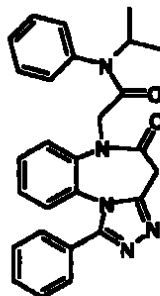
Preparation of 2-[1-(3-benzyloxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide



Following the procedure described for Preparation 4(B), 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (Preparation 5(A) (150 mg, 0.365 mmol) was reacted with 3-benzyloxybenzhydrazide (88 mg, 0.365 mmol) to provide 129 mg of 2-[1-(3-benzyloxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.06 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.40-7.28 (m, 8H), 7.19 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.75 (d, 1H), 0.91 (m, 6H); MS 589.8 (M+1), 587.5 (M-1).

46
58

Preparation 7(A)

Preparation of N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide

5

To a solution of 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)) (71.14 g, 0.187 mol) in 1.04 L of AcOH was added benzoyl acid hydrazide (27.28 g, 0.196 mol) in one portion. The reaction was heated to 80°C and was stirred for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and the AcOH was removed *in vacuo* to give an off-white solid. The solid was dissolved in 1 L of methylene chloride. The organic solution was washed with 1 L of saturated NaHCO₃ solution followed by brine and was dried over Na₂SO₄. The methylene chloride solution was diluted with an equal volume of methyl *tert*-butyl ether and the resulting solution was concentrated *in vacuo* to low volume causing a white solid to precipitate. The precipitate was collected on a sintered glass funnel and was rinsed with methyl *tert*-butyl ether. The solid was dried *in vacuo* to give 81.41 g of N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-phenyl-acetamide as a white solid. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.57-7.35 (m, 10H), 7.27 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.19-3.99 (m, 3H), 3.53 (d, 1H), 1.03 (m, 6H); MS 452.3 (M+1), 450.5 (M-1).

15

20

Preparation 7(B)

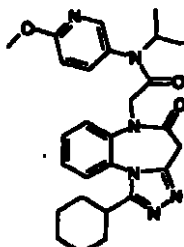
Preparation of 2-(1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

Following the procedure described for Preparation 7(A), 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)) (200 mg, 0.527 mmol) is reacted with 2-fluorobenzhydrazide (81 mg, 0.527 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 3% MeOH in CH₂Cl₂) provided 180.2 mg of 2-(1-(2-fluorophenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.73 (m, 1), 7.64 (d, 1), 7.91-7.18 (m, 8), 7.12-7.00 (m, 2), 6.83 (d, 1), 4.96 (m, 1), 4.23 (d, 1), 4.06 (d, 1), 3.80 (d, 1), 3.58 (d, 1), 1.09 (d, 6); MS 470.3 (M+1).

25

30

Preparation 8(A)

Preparation of 2-(1-Cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide

5

To a solution of 1-cyclohexyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(B)) (100 mg, 0.354 mmol) in DMF (10 mL) at 0°C was added NaH (80% in oil, 15 mg, 0.372 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes, was cooled to -10°C and 2-bromo-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide (Preparation 1(B)) (107 mg, 0.372 mmol) in DMF (1 mL) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 h and was diluted with water. The aqueous solution was washed with EtOAc (3x). The combined organic solutions were dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (1% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) to provide 861.8 mg of 2-(1-cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11-7.48 (m, total 3H), 7.36 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.92 (d, 3H), 3.65 (d) and 3.82 (d, total 1H), 3.46 (dd, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) 1.31-1.41 (m, 2H), 1.07 (m, 6H); MS 489.4 (M+1), 487.4 (M-1).

20

Preparation 8(B)

Preparation of 2-(1-cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide

Following the procedure described for Preparation 8(A), 1-cyclohexyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(B)) (840 mg, 0.226 mmol) was alkylated with 2-bromo-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 1(A)) (580 mg, 0.226 mmol). Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 4% MeOH in CH₂Cl₂) provided 668 mg of 2-(1-cyclohexyl-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.82-7.31 (m, 9), 4.93 (m, 1), 4.10 (d, 1), 3.91 (d, 1), 3.76 (d, 1), 3.45 (d, 1), 2.85 (m, 1), 2.19 (br. d., 1), 1.91 (m, 2), 1.69-1.11 (m, 7), 1.06 (m, 6); MS 458.4 (M+1).

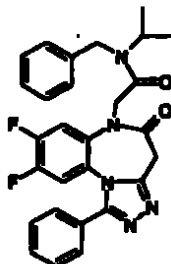
25

30

5A
59

Preparation 9

Preparation of N-Benzyl-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide



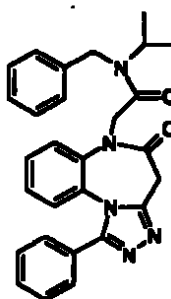
5

To a solution of KHMDS (0.5 M in THF, 16.6 mL, 8.33 mmol) at 0°C was added 8,9-difluoro-1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(C)) (2.0 g, 6.4 mmol) in DMF (20 mL). The reaction was stirred at 0°C for 35 minutes, was cooled to -10°C, and a solution of N-benzyl-2-bromo-N-isopropyl-acetamide (Preparation 1(C)) (1.9 g, 7.0 mmol) in DMF (20 mL) was added. The reaction was stirred at -10°C for 2 hours and at room temperature for 24 hours. The reaction was quenched with a pH 6.8 buffer and the aqueous solution was washed with EtOAc (3x). The combined organic solutions were washed with brine (4x), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH₂Cl₂ to 3% MeOH in CH₂Cl₂) provided 2.01 g of N-benzyl-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-N-isopropyl-acetamide. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ 7.60-7.17 (m, 11H), 6.75 (q, 1H), 4.86-4.38 (m, 4H), 4.10 (q, 1H), 3.80 (q, 1H), 3.41 (s, 1H), 1.21 (q, 3H), 1.13 (q, 3H); MS 502.4 (M+1), 500.3 (M-1).

20

Preparation 10

Preparation of N-Benzyl-N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide



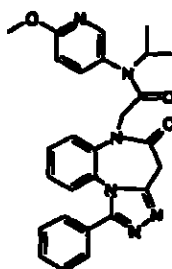
To a solution of 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(A)) (30.0 g, 108 mmol) in DMF (200 mL) at 0°C was added NaHMDS (1.0M in THF, 13.8 g, 118 mmol) and N-benzyl-2-bromo-N-isopropyl-acetamide (Preparation 1(C)) (35.2 g, 130 mmol)

25

- in DMF (25 mL). The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with a pH 6.8 phosphate buffer. The aqueous solution was washed with EtOAc (3x). The combined organic solutions were washed with brine (3x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (CH_2Cl_2 to 12% acetone in CH_2Cl_2) provided 13.9 g of N-benzyl-N-isopropyl-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.64-7.55 (m, 2H), 7.44-7.08 (m, 11H), 6.89 (m, 1H), 4.96-4.08 (m, 6H), 3.57 (m, 1H), 1.17 (m, 6H).

Preparation 11

- 10 Preparation of N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide

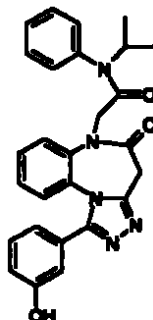


- 15 To a solution of 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(A) (6.05 g, 21.9 mmol) in DMF (120 mL) at 0°C was added NaH (60% in oil, 920 mg, 23.0 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes and isopropyl-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine (Preparation 1(B) (6.21 g, 23.0 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and was diluted with water. The aqueous solution was
20 washed with EtOAc (3x). The combined organic solutions were washed with water, dried (MgSO_4), filtered and concentrated. Purification by medium pressure chromatography eluting with a solvent gradient (2% MeOH in CH_2Cl_2 to 8% MeOH in CH_2Cl_2) provided 8.16 g of N-isopropyl-N-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-2-(5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetamide. ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.10 (m, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.52 (t, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.94 (t, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.79 (d, 1H), 1.02 (m, 6H); MS 483.3 (M+1), 481.1 (M-1).

59
60

Preparation 12

Preparation of 2-[1-(3-Hydroxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide



5

To a solution of 2-(4-ethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-1-yl)-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide (Preparation 5(B)) (177 mg, 0.488 mmol) in glacial acetic acid (4 mL) was added 3-hydroxy benzhydrazide (90 mg, 0.591 mmol). The reaction was heated to 120°C for 3 hours, was cooled to room temperature, and was concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with 50% Et₂O in hexanes and the solids were filtered. The solids were dissolved in CH₂Cl₂ and the organic solution was washed with aqueous NaHCO₃, dried (MgSO₄) and concentrated to provide 244 mg of 2-[1-(3-hydroxy-phenyl)-5-oxo-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-N-phenyl-acetamide. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.74 (s, 2H), 7.58-7.18 (m, 10H), 6.91 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 1.06 (m, 6H).

10

15

Preparation 13

Preparation of (5-Oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetic acid tert-butyl ester

Following the procedure described for Preparation 13(A), 1-phenyl-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-one (Preparation 4(A)) (5.0 g, 18.1 mmol) was alkylated with tert-butyl bromoacetate (2.94 mL, 19.9 mmol). Trituration with Et₂O (100 mL), hexanes (30 mL) and EtOAc (10 mL) provided 3.13 g of (5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.68 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.36 (s, 9H); MS 391.4 (M+1), 389.3 (M-1).

20

25

Preparation 14

Preparation of Cyclohexanecarboxylic acid hydrazide

To a solution of methyl cyclohexane carboxylate (12 g, 83.9 mmol) in MeOH (50 mL) was added hydrazine (5.3 mL, 1.67 mol). The reaction mixture was heated at 65°C overnight.

30

The reaction mixture was cooled to room temperature and the resultant solid was collected by filtration and was dried *in vacuo* to give 4.0 g of cyclohexanecarboxylic acid hydrazide.

Preparation 15**Preparation of [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid****Step A: [4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester**

To a solution of (5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl)-acetic acid tert-butyl ester (Preparation 13(B)) (3.66 g, 9.37 mmol) in toluene (94 mL) was added 1H-indole-3-carbaldehyde (1.63 g, 11.2 mmol) and piperidine (2.78 mL, 28.1 mmol). The reaction was heated to 110°C in a Soxhlet for 10 hours and was stirred at room temperature for 24 hours. The precipitate was filtered and was washed with toluene to provide 6.47 g of [4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester. MS 518.5 (M+1).

Step B: [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester

Following the procedure described for Example 1(A), Step B, [4-(1H-indol-3-ylmethylene)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester (4.84 g, 9.37 mmol) was reduced in EtOH (150 mL) for 3 hours at 80°C. The residue was dissolved in EtOAc and was washed with aqueous NH₄Cl (1x) and brine (1x). The organic solution was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to provide 4.26 g of [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.65 (d, 1H), 7.53-7.38 (m, 7H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

Step C: [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid

To a solution of [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid tert-butyl ester (4.26 g, 8.19 mmol) in CH₂Cl₂ (27 mL) was added TFA (9.5 mL, 0.123 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 8 hours and was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and Et₂O (15 mL) and was stirred for 24 hours. The precipitate was filtered and was washed with Et₂O to provide 2.33 g of [4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-acetic acid. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54-7.38 (m, 7H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.82 (t, 1H), 3.59 (m, 2H).

59
61

Biological Assays

The utility of the compounds of the present invention as pharmaceutically active agents in the treatment of metabolic diseases (such as are mentioned hereinabove) in animals, particularly mammals (e.g. humans), is demonstrated by the activity of the compounds of the present invention in conventional assays and the *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of the present invention can be compared with the activities of known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels. The compounds of Examples 1(A)-7 above were tested in the CCK Receptor Binding Assay described below, and the IC_{50} values for these compounds were found to be in the range of from about 10 nM to about 125 nM under the conditions of that assay. The compounds of Examples 1(A)-7 above were also tested in the CCK Receptor Functional Assay described below, and the EC_{50} values for functional CCK-A agonism for these compounds were found to be in the range of from about 50 nM to about 1000 nM under the conditions of that assay.

Cholecystokinin (CCK) Receptor Binding Assay

To determine binding affinity, compounds were assayed using membranes prepared from CHO cells that were stably transfected and expressing either human or rat CCK-A receptor. Cell membranes were prepared from one T-75 flask of cells by pelleting cells at 1000Xg at 4°C for 5 minutes and resuspending in 1 ml homogenization buffer (1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1 mM sodium bicarbonate pH 7.4, 100 µg/ml benzamidine, 100 µg/ml bacitracin, 5 µg/ml leupeptin, 5 µg/ml aprotinin). After sitting on ice for 10 minutes, the cells were homogenized with a Dounce homogenizer. The nuclei and unlysed cells were removed by centrifugation at 1000Xg at 4°C for 10 minutes. The supernatant was transferred to new tube and then spun at 25,000g at 4°C for 20 minutes. The pellet was resuspended in 5 ml binding buffer (20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 118 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM EGTA, 100 µg/ml benzamidine, 100 µg/ml bacitracin, 5 µg/ml leupeptin, 5 µg/ml aprotinin). The protein concentration was determined using the BCA Protein Determination Assay kit (Pierce).

The binding assay was performed in a 96 well format using 5 µg (rat CCK-A receptors) or 10 µg (human CCK-A receptors) of membranes in 200 µl of binding buffer (described above) per well. Unlabelled CCK-8 (Sigma) or compounds were diluted in binding buffer and 25 µl of each were added to the assay plate so that their final concentration range was 10 µM to 0.01 nM. [^{125}I]-CCK8 (Amersham) was diluted to 0.75 nM in binding buffer and 25 µl added to each well (final concentration is 75 pM). The assay plates were incubated at 30°C for 75 minutes with gentle shaking. Nonspecific counts were removed using a Packard Filtermat Harvester (Packard 96-well Unifilter plate with GF/C membrane presoaked in 0.3% PEI) and washed with cold wash buffer (20 mM

HEPES, 5 mM MgCl₂, 118 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM EGTA, pH 7.4). After drying, the plates were counted by the Trilux 1450 Microbeta from Wallac. Data were analyzed using GraphPad Prism software to determine IC₅₀ values.

CCK Receptor Functional Assay

5 To determine functional agonist activity of compounds, calcium mobilization was measured by the FLIPR (fluorometric imaging plate reader, Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) in CHO cells that stably expressed either human or rat CCK-A receptors. In a 384-well black/clear-bottom poly-D-Lysine culture plate, 15,000 cells in 50 µl medium were plated per well and grown at 37°C, 5% CO₂ for 24 hours. After removing media, the
10 cells were loaded with 30 µl per well of Fluo-4 cell loading dye (Molecular Probes, Eugene OR) in filter-sterilized FLIPR Buffer (50% cell culture medium, 50% Hank's Balanced Salt Solution, 20 mM Hepes, pH 7.4, 1 mM CaCl₂) with 0.74 mg/ml probenecid (Sigma), according to the manufacturer's instructions. The cells were incubated for one hour at 37°C, 5% CO₂. Drug plates were assembled that contained 50 µl of CCK-8 (Sigma) or
15 compounds diluted in FLIPR buffer. Then 15 µl of each compound was added to assay plates so that the final concentration range was 10 µM to 0.01 nM prior to FLIPR analysis. EC₅₀ values were determined using GraphPad Prism software.

Food Intake

Male Sprague-Dawley rats (274-325 gms) were acclimated to an automated food
20 intake and locomotor activity assessment system overnight. Food weight and locomotor activity data were collected by computer acquisition in 10-minute intervals. Immediately prior to the start of the dark cycle on the second day, rats (n = 5-7/group) were given a PO or IP dose of Vehicle (propylene glycol, 1 ml/kg + saline, 8 ml/kg) or test compound (1-12 mg/kg in 1 ml/kg propylene glycol + 8 ml/kg saline). Food intake was monitored until the
25 following day. Data for each treatment group was compared by paired t-test to determine statistical significance between groups.

Mouse Gallbladder Emptying Assay

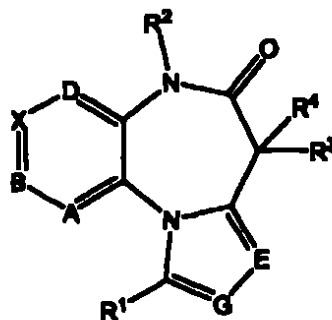
Male C57BL/6J mice, approximately 8 weeks old, were fasted for 18 hours and then orally administered vehicle (0.5% methylcellulose/0.1% Tween 80) or compound. A
30 vehicle of ethanol/propylene glycol/H₂O in a ratio of 2:3:5 was used for intraperitoneal (i.p.) administration of compound. A dose volume of 5ul/gm body weight was used in oral administration and 1 ml/kg in i.p administration. After 30 minutes, the mice (n=5/treatment) were sacrificed by cervical dislocation and gallbladders were removed and weighed. ED₅₀ values for gallbladder emptying were determined by Graphpad
35 Prism. All treatment groups were randomized using the program www.randomization.com

62

Claims

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I)



(I)

wherein A, B, X, D, E and G are independently $-C(R^5)-$ or $-N-$,

with the proviso that no more than two of A, B, X and D are N at the same time and at least one of E and G is N;

R^1 is selected from the group consisting of (C_2-C_6) alkyl, halo-substituted (C_1-C_6) alkyl-, (C_1-C_6) alkylamino-, di (C_1-C_6) alkylamino-, (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl-, di (C_1-C_6) alkylamino (C_1-C_6) alkyl-, aryl, aryl (C_1-C_6) alkyl-, heteroaryl-A, heteroaryl-A (C_1-C_6) alkyl-, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocyclyl-A (C_1-C_6) alkyl- and a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_6) alkyl- and, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is selected from said group and a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl;

where heteroaryl-A is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, indolyl, 2-pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, quinolynyl, isoquinolynyl, benzothienophenyl, benzofuranyl, pyrazinyl and pyrazolyl,

and the partially or fully saturated heterocycle-A is selected from the group consisting of pyranyl, morpholynyl and tetrahydrofuranlyl,

and where the aryl, heteroaryl-A, partially or fully saturated heterocycle-A or partially or fully saturated cycloalkyl group or portion of a group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_3) alkoxy-, halo-substituted (C_1-C_3) alkoxy-, $-OH$, (C_1-C_3) alkyl-, $-CN$ and halo-substituted (C_1-C_3) alkyl-;

R^2 is $-CH_2C(O)N(R^6)(R^7)$;

one of R^3 and R^4 is H, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy- or a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl and the other of R^3 and R^4 is $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$; or

R^3 and R^4 are taken together to form $=CHR^{11}$;

each R^6 is independently selected from the group consisting of H, (C_1-C_6) alkoxy-, -OH, halo, -CN, -NH₂ and -NO₂;

one of R^6 and R^7 is (C_2-C_6) alkyl or a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted (C_1-C_6) alkyl-, halo-substituted (C_1-C_3) alkoxy-, (C_1-C_6) alkyl and (C_1-C_3) alkoxy-; phenylmethyl- in which the phenyl moiety is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo-substituted (C_1-C_6) alkyl-, halo-substituted (C_1-C_3) alkoxy- and (C_1-C_3) alkoxy-; or heteroaryl-B optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted (C_1-C_6) alkyl-, halo-substituted (C_1-C_3) alkoxy-, (C_1-C_6) alkyl and (C_1-C_3) alkoxy-; and wherein said heteroaryl-B is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, isoquinolnlyl, quinolnlyl, 3- or 4-pyridyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrazolyl;

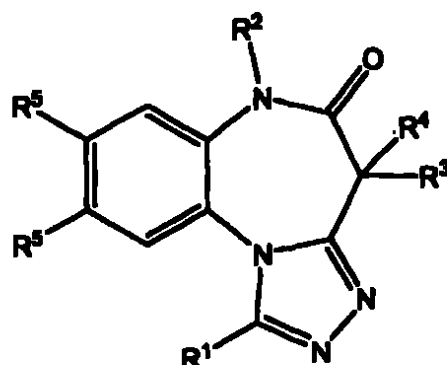
two of R^8 , R^9 and R^{10} are independently H or (C_1-C_6) alkyl and the other of R^8 , R^9 and R^{10} is phenyl, a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl, heteroaryl-C or a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-B, where heteroaryl C is selected from the group consisting of indol-2-yl, indol-3-yl, indazol-3-yl, 7-aza-indol-2-yl and 7-aza-indol-3-yl; said phenyl, partially or fully saturated cycloalkyl, heteroaryl-C or partially or fully saturated heterocycle-B is optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and halo-substituted (C_1-C_6) alkoxy-; and

R^{11} is phenyl, a partially or fully saturated (C_3-C_7) cycloalkyl, heteroaryl-C or a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-B, where heteroaryl C is selected from the group consisting of indol-2-yl, indol-3-yl, indazol-3-yl, 7-aza-indol-2-yl and 7-aza-indol-3-yl; said phenyl, partially or fully saturated cycloalkyl, heteroaryl-C or partially or fully saturated heterocycle-B is optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and halo-substituted (C_1-C_6) alkoxy-; a pharmaceutically acceptable salt thereof, a prodrug of said compound or said salt, or a solvate or hydrate of said compound, said salt or said prodrug.

63

2. The compound of claim 1 of Formula (III)

(III)



In which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are as defined in claim 1; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of claim 1 or 2 in which one of R^3 and R^4 is H, (C_1-C_3) alkyl or (C_1-C_3) alkoxy-, and the other of R^3 and R^4 is $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$; or

R^3 and R^4 are taken together to form $=CHR^{11}$;

R^1 is selected from the group consisting of (C_2-C_6) alkyl, $-CF_3$, phenyl, phenyl (C_1-C_3) alkyl-, heteroaryl-A, heteroaryl-A (C_1-C_3) alkyl-, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocyclyl-A (C_1-C_3) alkyl- and a partially or fully saturated (C_2-C_7) cycloalkyl (C_1-C_3) alkyl- and, when neither of R^8 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is selected from said group and a partially or fully saturated (C_2-C_7) cycloalkyl,

where heteroaryl-A is selected from the group consisting of thienyl, 2-pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl and pyrazolyl; and

where the phenyl, heteroaryl-A, partially or fully saturated heterocycle-A or partially or fully saturated cycloalkyl group or portion of a group is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, (C_1-C_3) alkoxy-, $-OH$, (C_1-C_3) alkyl, $-CN$ and $-CF_3$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of any one of claims 1-3 in which each R^5 is H;

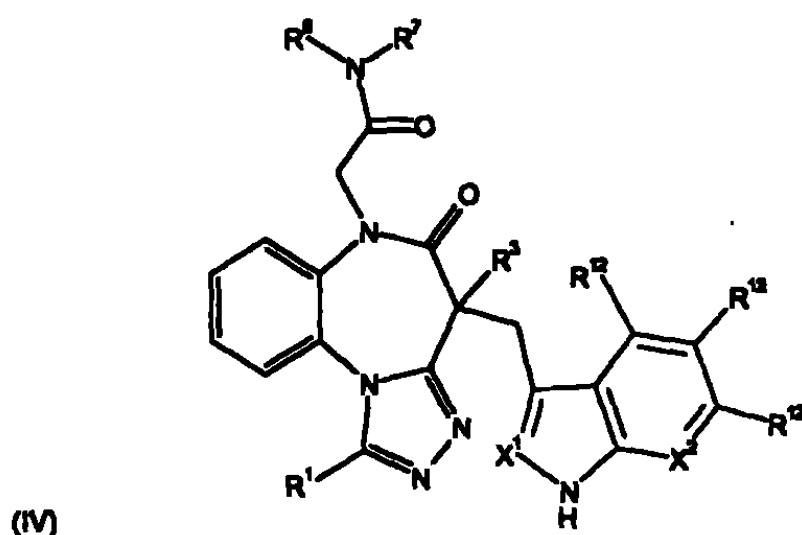
one of R^6 and R^7 is a branched-chain (C_3-C_4) alkyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of $-OH$, $-CN$, F, Cl, F- or Cl-substituted (C_1-C_3) alkyl-, F- or Cl-substituted (C_1-C_3) alkoxy-, (C_1-C_4) alkyl and (C_1-C_3) alkoxy-; phenylmethyl- in which the phenyl moiety is

optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, and (C₁-C₃)alkoxy; or heteroaryl-B optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, F, Cl, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkyl, F- or Cl-substituted(C₁-C₃)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl and (C₁-C₃)alkoxy; and wherein said heteroaryl-B is selected from the group consisting of thienyl, 3- or 4-pyridyl, pyrimidyl and pyrazinyl;

two of R^8 , R^9 and R^{10} are H and the other of R^8 , R^9 and R^{10} is heteroaryl-C selected from the group consisting of indol-3-yl, indazol-3-yl and 7-azaindol-3-yl, said heteroaryl-C being optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_3) alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, $-CO_2H$, tetrazole and F-substituted (C_1-C_3) alkoxy-; and

R¹¹ is a heteroaryl-C selected from the group consisting of indol-3-yl, indazol-3-yl and 7-azaindol-3-yl, said heteroaryl-C being optionally substituted on carbon atom(s) with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₃)alkoxy-, F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazole and F-substituted(C₁-C₃)alkoxy-; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of any one of claims 1-4 of Formula (IV)



in which

R² is H or (C₁-C₃)alkyl;

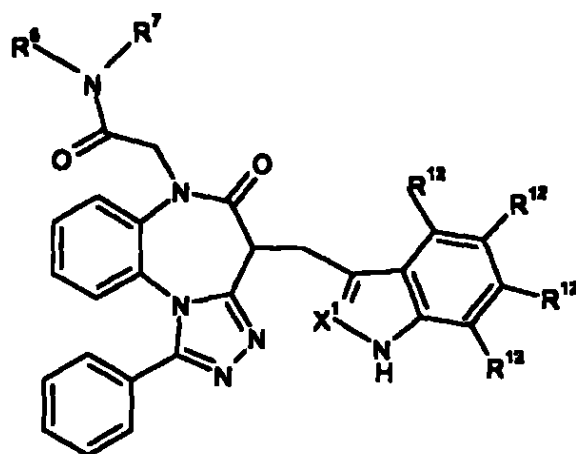
X¹ is -CH- and X² is -N- or -C(R¹²)-, or X¹ is -N- and X² is -C(R¹²)-; and

65

each R^{12} is independently selected from the group consisting of H, F and Cl; provided, however, that no more than three of R^{12} are other than H; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 6. The compound of any one of claims 1-5 in which
 R^1 is phenyl or 2-pyridyl or, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 may also
 be a partially or fully saturated (C_5 - C_7)cycloalkyl, where the phenyl, 2-pyridyl or partially or
 fully saturated (C_5 - C_7)cycloalkyl is optionally substituted with 1 to 3 substituents
 independently selected from the group consisting of F, Cl, (C_1 - C_3)alkoxy-, -OH, (C_1 -
10 C_3)alkyl, and - CF_3 ;
 R^2 is H;
 one of R^6 and R^7 is a branched-chain (C_3 - C_5)alkyl and the other of R^6 and R^7 is
 phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group
 consisting of -OH, -CN, F, Cl, F-substituted(C_1 - C_3)alkyl-, F-substituted(C_1 - C_3)alkoxy-, (C_1 -
15 C_4)alkyl and (C_1 - C_3)alkoxy-; phenylmethyl- optionally substituted with 1 or 2 substituents
 independently selected from the group consisting of -OH and - OCH_3 ; or 3- or 4-pyridyl
 optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group
 consisting of -OH, -CN, F, Cl, F-substituted(C_1 - C_3)alkyl-, F-substituted(C_1 - C_3)alkoxy-, (C_1 -
20 C_4)alkyl and (C_1 - C_3)alkoxy-; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 7. The compound of any one of claims 1-6 in which
 R^1 is phenyl, or cyclohexyl when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, where the
 phenyl is optionally substituted with 1 to 3 F atoms or an -OH group;
 one of R^6 and R^7 is a branched-chain (C_3 or C_4)alkyl and the other of R^6 and R^7 is
25 phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group
 consisting of -OH, F, Cl, - CF_3 , - OCF_3 , (C_1 - C_4)alkyl and (C_1 - C_3)alkoxy-; phenylmethyl-; or 3-
 or 4-pyridyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the
 group consisting of -OH, F, Cl, - CF_3 , - OCF_3 , (C_1 - C_4)alkyl and (C_1 - C_3)alkoxy-; or a
30 pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of any one of claims 1-7 of Formula (V)



(V)

in which

- 5 X^1 is $-CH-$ or $-N-$; and
 one of R^6 and R^7 is isopropyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl optionally
 substituted with 1 or 2 F atoms; phenylmethyl-; or 3- or 4-pyridyl optionally substituted with 1
 or 2 substituents independently selected from the group consisting of F, Cl, $-OCH_3$ and $-$
 OCH_2CH_3 ; and each R^{12} is independently H or F; provided, however, that no more than
 10 three of R^{12} are F; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The compound of any one of claims 1-8 in which X^1 is $-CH-$;
 one of R^6 and R^7 is isopropyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl or phenylmethyl-;
 and each R^{12} is H; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 10. The compound of any one of claims 1-8 in which X^1 is $-CH-$;
 one of R^6 and R^7 is isopropyl and the other of R^6 and R^7 is 3-pyridyl optionally
 substituted with 1 or 2 substituents independently selected from the group consisting of F,
 Cl, $-OCH_3$ and $-OCH_2CH_3$; and each R^{12} is H; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 11. The compound N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-
 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[s]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide; or a pharmaceutically
 acceptable salt thereof.
- 25 12. The compound (-) N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-
 2,3,6,10b-tetraaza-benzo[s]azulen-6-yl]-N-isopropyl-acetamide.

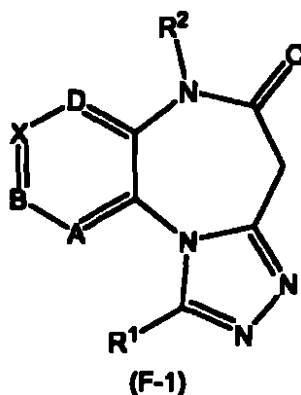
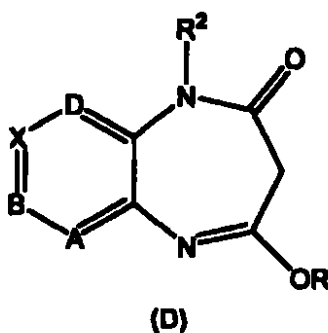
64
66

13. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

5 14. A method for treating obesity in an animal which comprises administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound of Formula (D) or Formula (F-1)

10



15

wherein A, B, X and D are independently -C(R⁵)- or -N-,
with the proviso that no more than two of A, B, X and D are N at the same time;

20 R is (C₁-C₈)alkyl or (C₃-C₈)cycloalkyl;

R¹ is selected from the group consisting of (C₂-C₈)alkyl, halo-substituted(C₁-C₈)alkyl-, (C₁-C₈)alkylamino-, di(C₁-C₈alkyl)amino-, (C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl-, di(C₁-C₈)alkylamino(C₁-C₈)alkyl-, aryl, aryl(C₁-C₈)alkyl-, heteroaryl-A, heteroaryl-A(C₁-C₈)alkyl-, a 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocycle-A, 4- to 7-membered partially or fully saturated heterocyclyl-A(C₁-C₈)alkyl- and a partially or fully saturated (C₃-

25

- C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl- and, when neither of R^6 and R^7 is phenylmethyl-, R^1 is selected from said group and a partially or fully saturated (C_3-C_7)cycloalkyl;
- where heteroaryl-A is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, indolyl, 2-pyridyl, pyridazinyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl,
- 5 quinoliny, isoquinoliny, benzothienophenyl, benzofuranyl, pyrazinyl and pyrazolyl,
- and the partially or fully saturated heterocycle-A is selected from the group consisting of pyranyl, morpholiny and tetrahydrofuranyl,
- and where the aryl, heteroaryl-A, partially or fully saturated heterocycle-A or partially or fully saturated cycloalkyl group or portion of a group is optionally substituted with 1 to 3
- 10 substituents independently selected from the group consisting of halo, (C_1-C_3)alkoxy-, halo-substituted(C_1-C_3)alkoxy-, -OH, (C_1-C_3)alkyl, -CN and halo-substituted(C_1-C_3)alkyl-;
- R^2 is $-CH_2C(O)N(R^6)(R^7)$;
- each R^6 is independently selected from the group consisting of H, (C_1-C_6)alkoxy-, -OH, halo, -CN, $-NH_2$ and $-NO_2$;
- 15 one of R^6 and R^7 is (C_3-C_6)alkyl or a partially or fully saturated (C_3-C_7)cycloalkyl and the other of R^6 and R^7 is phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted(C_1-C_6)alkyl-, halo-substituted(C_1-C_3)alkoxy-, (C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_3)alkoxy-; phenylmethyl- in which the phenyl moiety is optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from
- 20 the group consisting of -OH, -CN, halo-substituted(C_1-C_6)alkyl-, halo-substituted(C_1-C_3)alkoxy- and (C_1-C_3)alkoxy-; or heteroaryl-B optionally substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of -OH, -CN, halo, halo-substituted(C_1-C_6)alkyl-, halo-substituted(C_1-C_3)alkoxy-, (C_1-C_6)alkyl and (C_1-C_3)alkoxy-; and wherein heteroaryl-B is selected from the group consisting of thienyl, thiazolyl, isothiazolyl,
- 25 isoquinoliny, quinoliny, 3- or 4-pyridyl, pyrimidyl, oxazolyl, furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl and pyrazolyl; or a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2005/001469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D487/14 C07D519/00 A61K31/551 A61P43/00

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 A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHERRILL, RONALD G. ET AL.: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, 2001, pages 1145-1148, XP002341416 cited in the application page 1145; table 1; compound 2D	1-15
A	WO 95/28391 A (GLAXO WELLCOME INC; AQUINO, CHRISTOPHER, JOSEPH; DEZUBE, MILANA; HENKE) 26 October 1995 (1995-10-26) claims 1,5,11,19-21; examples 18,30	1-15
A	DE 24 26 305 A1 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 2 January 1975 (1975-01-02) claims 1,23 page 31, paragraph 1 - page 32, paragraph 1 -/-	1-15



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
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "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)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention
- "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
- "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.
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2005

Date of mailing of the international search report

07/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Telex 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Krische, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001469

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 23 18 673 A1 (C.H. BOEHRINGER SOHN, 6507 INGELHEIM) 7 November 1974 (1974-11-07) claims 1,8,9 page 6, paragraph 2 - page 7, paragraph 3	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001469

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 14 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 dependent 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

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/001469

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9528391	A	26-10-1995	AP 551 A	01-11-1996
			AU 2306295 A	10-11-1995
			CA 2186872 A1	26-10-1995
			WO 9528391 A1	26-10-1995
			EP 0755384 A1	29-01-1997
			JP 9511999 T	02-12-1997
			MA 23504 A1	31-12-1995
			US 5859007 A	12-01-1999
			ZA 9503056 A	30-01-1996
DE 2426305	A1	02-01-1975	AU 6903174 A	20-11-1975
			CH 605955 A5	13-10-1978
			CH 605952 A5	13-10-1978
			FR 2231385 A1	27-12-1974
			GB 1470803 A	21-04-1977
			IE 41197 B1	07-11-1979
			JP 50019773 A	01-03-1975
			NL 7407111 A	03-12-1974
			US 4133809 A	09-01-1979
			US 4164498 A	14-08-1979
			US 4213982 A	22-07-1980
			US 4164580 A	14-08-1979
DE 2318673	A1	07-11-1974	AT 336025 B	12-04-1977
			AT 248274 A	15-08-1976
			BE 813677 A1	14-10-1974
			CH 591486 A5	30-09-1977
			DK 136821 B	28-11-1977
			ES 425216 A1	16-05-1976
			FI 56837 B	31-12-1979
			FR 2225164 A1	08-11-1974
			GB 1462095 A	19-01-1977
			JP 1163758 C	26-08-1983
			JP 50052093 A	09-05-1975
			JP 57053797 B	15-11-1982
			NL 7404884 A	15-10-1974
			NO 140860 B	20-08-1979
			SE 419989 B	07-09-1981
			SU 730307 A3	25-04-1980

~~67~~
69**Derivados de tetraazabenzo[e]azuleno y sus análogos****Campo de la invención**

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos, ya sea solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, métodos para usar los compuestos y combinaciones e intermedios y métodos útiles en la preparación de los compuestos. Los compuestos de fórmula (I) son agonistas del receptor de colesistoquinina-A (CCK-A) y, por lo tanto, son útiles, por ejemplo, para el manejo del peso y el tratamiento de la obesidad y enfermedades asociadas.

Antecedentes de la invención

La obesidad es una preocupación sanitaria pública principal debido a su predominio creciente y a los riesgos de salud asociados. Además de ello, la obesidad puede afectar a la calidad de vida de una persona a través de una movilidad limitada y una resistencia física disminuida así como a través de una discriminación social, académica y laboral.

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (BMI) que está correlacionado con la grasa corporal total y sirve como una medida del riesgo para ciertas enfermedades. El BMI se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso es definido normalmente como un BMI de 25-29,9 kg/m^2 , y la obesidad se define normalmente como un BMI de 30 kg/m^2 o más. Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Estudios recientes han encontrado que la obesidad y sus riesgos asociados para la salud no están limitados a adultos, sino que afectan también a niños y adolescentes

~~68~~
70

hasta un grado sorprendente. Según el Centro para el Control de Enfermedades, el porcentaje de niños y adolescentes que son definidos como sobrepeso ha sido más del doble que desde el comienzo de los años 70, y

5 aproximadamente un 15 por ciento de niños y adolescentes tienen actualmente sobrepeso. Los factores de riesgo para una enfermedad cardíaca, como un colesterol elevado y una presión sanguínea elevada, se produce con una frecuencia

10 aumentada en niños y adolescentes con sobrepeso en comparación con sujetos con peso normal de edad similar. También, la diabetes de tipo 2, previamente considerada como una diabetes de adultos, ha aumentado enormemente en niños y adolescentes. Las condiciones de sobrepeso y obesidad están estrechamente vinculadas a la diabetes de tipo 2. Recientemente

15 se ha estimado que los adolescentes con sobrepeso tienen un 70% de posibilidad de convertirse en adultos con sobrepeso u obesos. La probabilidad aumenta hasta aproximadamente 80% si al menos un pariente tiene sobrepeso o es obeso. La consecuencia más inmediata de tener sobrepeso,

20 como se percibe por los propios niños, es la discriminación social.

Hay posibles consecuencias adversas para la salud por tener sobrepeso o por ser obeso, ya que estos individuos tienen un riesgo aumentado de indisposiciones (co-

25 morbilidades) como hipertensión, dislipidemia, diabetes de tipo 2 (no dependiente de la insulina), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho, fallo cardíaco congestivo, apoplejía, cálculos en la vesícula, colestitis, colelitiasis, gota, osteoartritis, apnea del sueño

30 obstructiva y problemas respiratorios, enfermedad de la vesícula biliar, ciertas formas de cáncer (por ejemplo, endometrial, de mamas, próstata y colon) y trastornos psicológicos (como depresión, trastornos de alimentación, imagen corporal distorsionada y baja autoestima). Las consecuen-

35

69
71

5 cias negativas para la salud de la obesidad hacen que sea la segunda causa principal de muerte que puede ser prevenida en los Estados Unidos y conferir un efecto económico y psicosocial significativo a la sociedad. Véase McGinnis M, Foege WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA, 270, 2207-12 (1993).

10 La obesidad es actualmente reconocida como una enfermedad crónica que requiere tratamiento para reducir sus riesgos asociados para la salud. Aunque la pérdida de peso es un tratamiento consecuente importante, uno de los principales objetivos del manejo de la obesidad es mejorar los índices cardiovasculares y metabólicos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. Se ha demostrado que un 5-10% de pérdida de peso corporal puede
15 mejorar sustancialmente los índices metabólicos, como la glucosa en sangre, presión sanguínea y concentraciones de lípidos. Por tanto, se cree que un 5-10% de reducción intencional de peso corporal puede reducir la morbilidad y mortalidad.

20 Los fármacos de prescripción actualmente disponibles para tratar la obesidad reducen generalmente el peso induciendo principalmente una saciedad o disminuyendo la absorción de grasas de la dieta. La saciedad se consigue aumentando los niveles sinápticos de norepinefrina, serotonina o
25 ambas. Por ejemplo, la estimulación de los subtipos 1B, 1D y 2C de receptores de serotonina y los receptores 1- y 2-adrenérgicos disminuye la ingestión de alimentos regulando la saciedad. Véase Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Phannacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview,"
30 Obes Res., 3 (suppl 4), 415s-7s (1995). Los agentes adrenérgicos (por ejemplo, dietilpropion, benzofetamina, fendimetrazina, mazindol y fentermina) actúan modulando los receptores centrales de norepinefrina y dopamina a través del favorecimiento de la liberación de catecolamina. Los fármacos de pérdida de peso adrenérgicos anteriores (por ejem-

plo, anfetaminas, metanfetaminas y fenmetrazina), que están fuertemente involucrados en las trayectorias de dopaminas, ya no son recomendados debido al riesgo de su uso abusivo. La fenfluramina y dexfenfluramina, que son ambos agentes serotonérgicos usados para regular el apetito, ya no están disponibles para ser usados.

La colecistoquinina (CCK) es un péptido cerebro-intestino que actúa como una hormona gastrointestinal, neurotransmisora y neuromoduladora en los sistemas nerviosos central y periférico. La colecistoquinina es un péptido que existe en múltiples formas activas de longitudes variables (por ejemplo, CCK-58; CCK-39; CCK-33; CCK-8 y CCK-4) con diferentes formas predominantes en diferentes especies. La colecistoquinina-58 es la forma molecular principal en el intestino del hombre, perro y gato pero no en el del cerdo, ganado o rata. Véase, por ejemplo, G.A. Eberlien, V.E. Eysselein y H. Goebell, 1988, *Peptides* 9, pag. 993-998. Los efectos periféricos de la CCK, de la que el octapéptido O-sulfatado CCK-8S se cree que es la forma predominante, están centrados en su función como un factor de saciedad gastrointestinal.

Se ha mostrado que la CCK es liberada a partir de células mucosales I del duodeno y yeyuno en respuesta a la comida, particularmente en respuesta a las grasas o proteínas de la comida. Una vez liberada, la CCK inicia un cierto número de respuestas coordinadas para favorecer la digestión y regular la ingestión de alimentos, que incluyen la mediación del vaciado de bilis de la vesícula biliar, regulando la liberación de enzimas digestivas desde el páncreas, controlando el vaciado gástrico mediante la regulación del esfínter pilórico, así como la señalización neuronal para el CNS (Sistema Nervioso Central) a través de las neuronas aferentes vagales.

En el CNS, la CCK ha sido encontrada en numerosas ubicaciones anatómicas, incluida la corteza cerebral, hipocam-

73 71

po, septo, amígdalas, bulbos olfatorios, hipotálamo, tálamo, núcleos parabranciales, núcleo de rafe, sustancia negra, mesencéfalo ventral, núcleo del tracto solitario, médula ventral y médula espinal. Véase, por ejemplo, T. Hokfelt et al., 1988, *J. Chem. Neuroanat.* 1, pag. 11-52; J.J. Vanderhaeghen, J.C. Signeu y W. Gepts, 1975, *Nature* 257, pag. 604-605; y J-J. Vanderhaegen y S.N. Schiffmann (1992) pag. 38-56, Eds. C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen y L.L. Iversen, Oxford University Press, Oxford. La CCK neuronal se cree que realiza una acción mediadora en un cierto número de acontecimientos en el CNS, incluida la neurotransmisión dopaminérgica moduladora y efectos ansiolíticos, y afecta también a la cognición y nocicepción. Véase, por ejemplo, J.N. Crawley and R.L. Corwin, 1994, *Peptides*, 15:731-755; N.S. Baber, C.T. Dourish, y D.R. Hill, *Pain* (1989), 39(3), 307-28; y P. De Tullio, J. Delarge y B. Pirotte, *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2000), 9(1), 129-146.

La colecistoquinina se ha demostrado también que ejerce una mediación en sus diversas funciones hormonales y neuromoduladoras a través de dos subtipos de receptores: los subtipos CCK-A (CCK₁) y CCK-B (CCK₂) (véase, por ejemplo, G.N. Woodruff and J. Hughes, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1991), 31: 469-501) que han sido ambos secuenciados y clonados a partir de ratas (véase, por ejemplo, S.A. Wank et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 8691-8695) y seres humanos (véase, por ejemplo, J.R. Pisegna et al., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189, pag. 296-303).

Los dos subtipos de receptores CCK-A y CCK-B pertenecen a las siete superfamilias de receptores acoplados a la proteína de la membrana G. Las secuencias de nucleótidos del receptor CCK-A periférico y receptor CCK-A central son iguales en los seres humanos; análogamente, el receptor CCK-B humano y el receptor de gastrina se ha encontrado que son iguales. Véase, por ejemplo, S.A. Wank et al., (1994),

72
74

NY Acad. Sci. 713, pag. 49-66.

El receptor CCK-A está ubicado predominantemente en la periferia, incluidas las células azinares pancreáticas, esfínter pilórico, vesícula biliar y aferentes vagales, en donde media la secreción exocrina pancreática, vaciado gástrico y contracción de la vesícula biliar, y transmite las señales de saciedad post-prandial al CNS. Además, el receptor CCK-A se encuentra en zonas discretas en el CNS, incluido el núcleo de tracto solitario, área postrema y el hipotálamo medio dorsal. El receptor CCK-B está ubicado predominantemente en el CNS, y es menos predominante en la periferia.

Un cierto número de estudios sugiere que la CCK efectúa su mediación del efecto de saciedad a través del receptor CCK-A, que difunde la señal de saciedad postprandial a través de los aferentes vagales al CNS. Véase, por ejemplo, G.P. Smith et al., *Science* 213 (1981) pag. 1036-1037; y J.N. Crawley et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 (1991) pag. 1076-1080. Por ejemplo, se ha descrito que la CCK y agonistas de CCK pueden disminuir la ingestión de alimentos en animales, incluidas ratas (véase, por ejemplo, J. Gibbs, R.C. Young y G.P. Smith, 1973, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 84:488-95), perros y primates (incluido el hombre) (véase, por ejemplo, B.A. Himick y R.E. Peter, 1994, *Am. J. Physiol.* 267:R841-R851; Y. Hirose et al., 1993, *Am. J. Physiol.* 265:R481-R486; y K.E. Asin et al., 1992, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42:699-704), y que este efecto anoréxico está mediado a través del receptor CCK-A ubicado en las fibras de aferentes vagales (véase, por ejemplo, C.T. Dourish, 1992, *In Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*, C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen y L.L. Iversen, editors, Oxford University Press, New York, NY, pag. 234-253; G.P. Smith y J. Gibbs, 1992, *In Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*, C.T. Dourish, S.J. Cooper, S.D. Iversen y L.L. Iversen, editors, Oxford University Press, New York,

72
75

NY, pag. 166-182; J.N. Crawley and R.L. Corwin, 1994, *Peptides*, 15:731-755; y G.P. Smith et al., 1981, *Science* 213, pag.1036-1037).

Otras líneas de evidencia que apoyan la intervención del receptor CCK-A en la regulación de la ingestión de alimentos incluyen el descubrimiento de que las ratas OLF (que carecen del receptor CCK-A) son insensibles a la acción anorexigénica de CCK. También, se ha descrito que los antagonistas selectivos de CCK-A, pero no los antagonistas de CCK-B, bloquean las acciones anoréxicas de CCK y análogos de CCK y aumentan la alimentación en los animales (véase, por ejemplo, G. Hewson et al., 1988, *Br. J. Pharmacol.* 93:79-84; R.D. Reidelberger y M.F. O'Rourke, 1989, *Am. J. Physiol.* 257: R1512-R1518; T.H. Moran et al., 1993, *Am. J. Physiol.* 265:R620-R624; y M. Covasa and R.C. Ritter, *Peptides* (New York, NY, US) (2001), 22(8),1339-1348) incluidos seres humanos (véase, por ejemplo, O.M. Wolkowitz et al., 1990, *Biol. Psychiatry*, 28:169-173).

Finalmente, se ha descrito que la infusión de CCK o agonistas selectivos de CCK-A reduce la ingestión en cantidad y calorías de alimentos en animales, incluidos los seres humanos (véase, por ejemplo, L. Degen et al., *Peptides* (New York, NY) (2001), 22(8), 1265-1269; H.R. Kissileff et al., *Am. J. Clin. Nutr.* 34 (1981), pag. 154-160; A. Ballinger et al., *Clin Sci* 89 (1995), 375-381; y R. J. Lieve et al., *Gastroenterology* 106 (1994), 1451-1454).

El desarrollo de agonistas de CCK-A no péptidos ha sido descrito en la bibliografía. Por ejemplo, Sanofi ha descrito en la patente de EE.UU. n° 5.798.353 que ciertas 3-acilamino-5-(fenilo polisustituido)-1,4-benzodiazepin-2-onas actúan como agonistas de CCK-A. Ciertas 1,5-benzodiazepinonas se ha descrito que son agonistas de CCK-A que tienen actividad anoréxica en roedores (véase, por ejemplo, E.E. Sugg et al., (1998) *Pharmaceutical Biotechnology* 11 (Integration of Pharmaceutical Discovery and Deve-

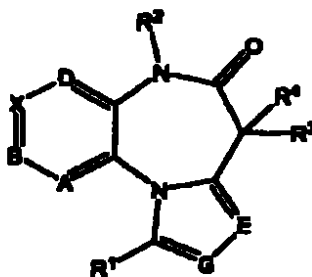
74
76

lopment): 507-524). R.G. Sherrill et al., in Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2001),11(9),1145-1148 describen ciertas 1,4-benzodiazepinas que son agonistas de receptores CCK-A periféricas con actividad anoréxica en modelos de alimentación de ratas. Una serie de 3-(1H-indazol-3-ilmetil)-1,5benzodiazepinas se describe por by B.R. Henke et al. in J. Med. Chem. (1997), 40(17), 2706-2725 y J. Med. Chem. (1996), 39(14), 2655-2658 que son agonistas de CCK-A activos por vía oral.

Aunque sigue habiendo investigaciones en curso, existe todavía una necesidad de un tratamiento terapéutico más eficaz y seguro para reducir o prevenir la ganancia de peso.

Sumario

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que A, B, X, D, E y G son independientemente -C(R⁵)- o -N-;

con la condición de que no más de dos de A, B, X y D son N al mismo tiempo y al menos uno de E y G es N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆)halo-sustituido, alquilamino (C₁-C₆), di(alquil C₁-C₆) amino, alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₆), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C₁-C₆), un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, un heterociclil-A-alquilo (C₁-C₆) de 4 a 7 miembros

75
77

bros parcial o completamente saturado o cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) parcial o completamente saturado y, cuando ninguno de R⁶ y R⁷ es fenilmetilo, R¹ se selecciona entre dicho grupo y cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado;

en que heteroaril-A se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, 2-piridilo, piridazinilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazinilo y pirazolilo,

y el heterociclo-A parcial o completamente saturado se selecciona entre el grupo que consiste en piranilo, morfolinilo y tetrahidrofuranilo,

y en donde el arilo, heteroaril-A, heterociclo-A parcial o completamente saturado o el grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o parte de un grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxí (C₁-C₃), alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido, -OH, alquilo (C₁-C₃), -CN y alquilo (C₁-C₃) halo-sustituido;

R² es -CH₂C(O)N(R⁶)(R⁷);

uno de R³ y R⁴ es H, halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R³ y R⁴ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰); o

R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar =CHR¹¹;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxí (C₁-C₆), -OH, halo, -CN, -NH₂ y -NO₂;

uno de R⁶ y R⁷ es alquilo (C₃-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R⁶ y R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxí (C₁-C₃); fenilmetilo en el que el resto fenilo es-

76
7B

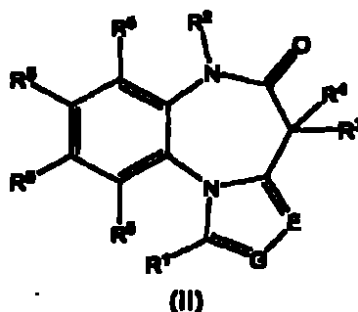
tá opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes inde-
pendientemente seleccionados entre el grupo que consiste en
-OH, -CN, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃)
halo-sustituido y alcoxi (C₁-C₃); o heteroaril-B opcional-
5 mente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente
seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN,
halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-
sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₃); y en que hete-
roaril-B se selecciona entre el grupo que consiste en tie-
10 nilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo,
3- ó 4-piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazo-
lilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo;
dos de R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o alquilo
(C₁-C₆) y el otro de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es fenilo, un cicloalquilo
15 (C₃-C₇) parcial o completamente saturado, heteroaril-C o un
heterociclo-B de 4 a 7 miembros parcial o completamente sa-
turado, en que heteroaril-C se selecciona entre el grupo
que consiste en indol-2-ilo, indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 7-
azaíndol-2-ilo y 7-azaíndol-3-ilo; y dicho fenilo, cicloal-
20 quilo parcial o completamente saturado, heteroaril-C o
heterociclo-B parcial o completamente saturado está opcio-
nalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono con 1
a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el
grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₆), F, Cl, -CN, -OH,
25 -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C₁-C₆) halo-sustituido; y
R¹¹ es fenilo, un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o com-
pletamente saturado, heteroaril-C o un heterociclo-B de 4 a
7 miembros parcial o completamente saturado, en que hete-
roaril-C se selecciona entre el grupo que consiste en in-
30 dol-2-ilo, indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 7-azaíndol-2-ilo y
7-azaíndol-3-ilo; dicho fenilo, cicloalquilo parcial o com-
pletamente saturado, heteroaril-C o heterociclo-B parcial o
completamente saturado está opcionalmente sustituido en el
(o los) átomo(s) de carbono con 1 a 3 sustituyentes inde-
35 pendientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

27
29

alcoxi (C₁-C₆), F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C₁-C₆) halo-sustituido; y

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco de dicho compuesto o dicha sal.

5 En un aspecto de la invención, uno de A, B, X y D en la fórmula (I) es -N- y los otros de A, B, X y D son -C(R⁵)-. En un aspecto adicional, dos de A, B, X y D son -N- y los otros de A, B, X y D son -C(R⁵)-. En una realización preferida, cada uno de A, B, X y D en la fórmula (I)
10 es -C(R⁵)-, como se expone en la fórmula (II) siguiente.



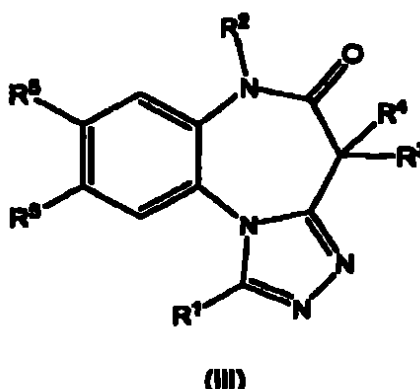
Cada uno de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ y cada uno de los átomos de los anillos E y G para los compuestos de fórmula (II) son como se definieron anteriormente y
15 con posterioridad, general y preferentemente, para los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la invención, E es -N- y G es -C(R⁵)- en la fórmula (I). En otra realización, E es -C(R⁵)- y G es -N-. Preferentemente, cada uno de E y G es
20 -N-. Los sustituyentes y otros parámetros para estas realizaciones son como se definieron con anterioridad y con posterioridad, general y preferentemente, para los compuestos de fórmula (I).

Una realización preferida de la invención se refiere a
25 los compuestos de fórmula (I) en la que A y D son -CH-, X y B son -C(R⁵)- y E y G son -N- como se expone en la fórmula (III) posterior. Cada uno de los sustituyentes en la fórmula (III) es como se definen con anterioridad y con poste-

4078

rioridad, general y preferentemente, para los compuestos de fórmula (I).



R^1 en la fórmula (I) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_2-C_6), $-CF_3$, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_3), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C_1-C_3), un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, un heterocicliil-A-alquilo (C_1-C_3) de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado y un cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3) parcial o completamente saturado, cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo, R^1 es también preferentemente un cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado. Más preferentemente, R^1 es fenilo o 2-piridilo o, cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo, R^1 es también más preferentemente un cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado. Todavía más preferentemente, R^1 es fenilo o ciclohexilo cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo. Lo más preferentemente, R^1 es fenilo.

El R^1 heteroaril-A se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en tienilo, 2-piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo y pirazolilo. Más preferentemente, será un grupo 2-piridilo.

El R^1 arilo, heteroaril-A, heterociclo-A parcial o completamente saturado o el grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o una parte de un grupo está opcionalmente sustituido, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados preferentemente entre

26
81

el grupo que consiste en F, Cl, alcoxi (C₁-C₃), -OH, alquilo (C₁-C₃), -CN y -CF₃; más preferentemente, entre el grupo que consiste en F, Cl, alcoxi (C₁-C₃), -OH, alquilo (C₁-C₃) y -CF₃; especialmente entre el grupo que consiste en F, Cl, alcoxi (C₁-C₃), -OH y alquilo (C₁-C₃). Cuando R¹ es fenilo, lo más preferentemente está sin sustituir, pero si está sustituido, está sustituido lo más preferentemente con 1 a 3 átomos de F o un grupo -OH.

Cada R⁵ en la fórmula (I) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi (C₁-C₄), -OH, F, Cl y -CN; más preferentemente, entre el grupo que consiste en H, -OH y F; todavía más preferentemente entre H y F. Lo más preferentemente, cada R⁵ es H.

Cuando cada uno de A, B, X y D en la fórmula (I) es -C(R⁵)-, preferentemente al menos uno de estos R⁵ es H, más preferentemente al menos dos o tres de estos R⁵ son H. Lo más preferentemente, cada uno de estos R⁵ es H.

Cuando uno de E y G en la fórmula (I) es -C(R⁵)-, este R⁵ es también lo más preferentemente H.

Preferentemente, uno de R⁶ y R⁷ en la fórmula (I) es un alquilo (C₃-C₆) de cadena ramificada, más preferentemente un alquilo (C₃-C₅) de cadena ramificada; todavía más preferentemente un alquilo (C₃ ó C₄) de cadena ramificada y, lo más preferentemente, isopropilo.

El otro de R⁶ y R⁷ en la fórmula (I) es preferentemente fenilo, fenilmetilo o heteroaril-B en el que el grupo fenilo, la parte de fenilo del grupo fenilmetilo o el grupo heteroaril-B está opcionalmente sustituido.

Preferentemente, el grupo fenilo de R⁶ o R⁷ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F- o Cl-, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F- o Cl-, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Más preferentemente, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes inde-

80
82

pendientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -CH₃ y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos de F. Cuando uno de R⁶ y R⁷ es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, es preferentemente fenilo sin sustituir o 4-F-fenilo.

Preferentemente, el resto fenilo del grupo fenilmetilo de R⁶ o R⁷ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN y alcoxi (C₁-C₃). Más preferentemente, el resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH y -OCH₃. Lo más preferentemente, el resto fenilo del grupo fenilmetilo está sin sustituir.

Preferentemente, el grupo heteroaril-B de R⁶ o R⁷ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Más preferentemente, el grupo heteroaril-B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en

81
83

-OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo heteroaril-B está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, -CF₃, -OCF₃, -CH₃ y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el grupo heteroaril-B está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl y alcoxi (C₁-C₃). Todavía más preferentemente, el heteroaril-B está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en Cl, -OCH₃ y -OCH₂CH₃. En una realización particularmente preferida, el heteroaril-B está sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo anteriormente descrito, general o preferentemente, en particular -OCH₃.

El heteroaril-B de R⁶ o R⁷ se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en tienilo, 3- ó 4-piridilo, pirimidilo y pirazinilo. Más preferentemente, será un grupo 3- ó 4-piridilo, particularmente un grupo 3-piridilo, que puede estar sin sustituir o, preferentemente, sustituido como se describió anteriormente. Cuando el grupo 3-piridilo está monosustituido, está sustituido preferentemente en el C-6. En una realización particularmente preferida, el grupo heteroarilo es 6- metoxipirid-3-ilo.

En una realización preferida, uno de R³ y R⁴ en la fórmula (I) es H, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₃); más preferentemente H o alquilo (C₁-C₃), por ejemplo, -CH₃; lo más preferentemente, H. El otro de R³ y R⁴ en la fórmula (I) es -C(R⁸) (R⁹) (R¹⁰).

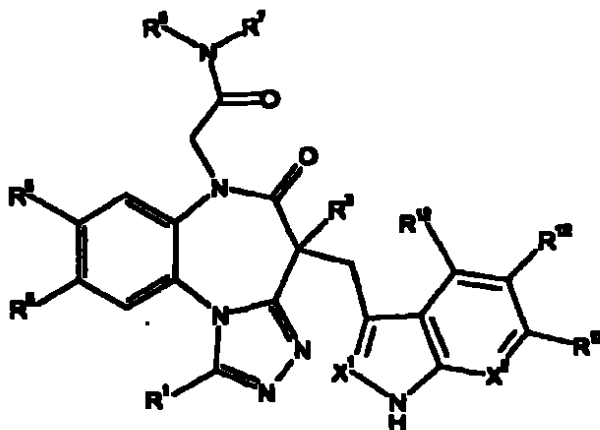
32
84

Para $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$ en los compuestos de fórmula (I), dos de R^8 , R^9 y R^{10} son preferentemente H y el otro de R^8 , R^9 y R^{10} es un grupo heteroaril-C. Preferentemente, heteroaril-C se selecciona entre el grupo que consiste en indol-3-ilo, indazol-3-ilo y 7-aza-indol-3-ilo. Más preferentemente, heteroaril-C es un grupo indol-3-ilo o indazol-3-ilo; lo más preferentemente, un grupo indol-3-ilo. El grupo heteroaril-C está opcionalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono, preferentemente colocado(s) en el anillo de fenilo o piridilo del grupo heteroaril-C, con 1 a 3 sustituyentes; preferentemente, 1 ó 2 sustituyentes; lo más preferentemente, 1 sustituyente. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y preferentemente entre el grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_3), F, Cl, CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C_1-C_3) sustituido con F (por ejemplo, -OCF₃); más preferentemente entre F y Cl. Todavía más preferentemente, el grupo heteroaril-C está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 ó 3 (preferentemente 1) átomos de F. Lo más preferentemente, el heteroarilo está sin sustituir.

En una realización alternativa R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $=CHR^{11}$. En esta realización, cuando R^3 y R^4 en la fórmula (I) se toman conjuntamente, R^{11} es el mismo que el "otro" de R^8 , R^9 y R^{10} como se definieron con anterioridad y con posterioridad, de forma general y preferida.

Una realización preferida de la invención se muestra en la fórmula (IV)

83
85

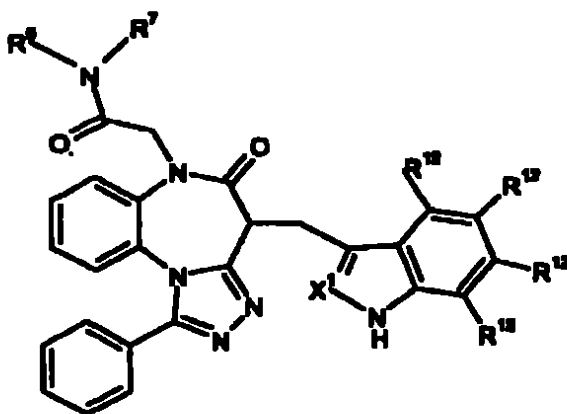


(IV)

en la que X^1 es $-CH-$ y X^2 es $-N-$ o $-C(R^{12})-$, o X^1 es $N-$ y X^2 es $-C(R^{12})-$. Preferentemente, X^1 es $-CH-$ o $-N-$ y X^2 es $-C(R^{12})-$. Cada R^{12} , independientemente, se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi (C_1-C_3), F, Cl, CN, $-OH$, $-CO_2H$, tetrazol y alcoxi (C_1-C_3) sustituido con F (por ejemplo, $-OCF_3$); más preferentemente entre H, F y Cl; todavía más preferentemente entre H y F; con la condición, sin embargo, de que no más de tres de R^{12} sean distintos de H. Lo más preferentemente, cada R^{12} es H. Los demás sustituyentes y parámetros en la fórmula (IV) son como se definen con anterioridad y con posterioridad, de forma general y preferida.

La fórmula (V), en la que los sustituyentes y los demás parámetros son como se definieron anteriormente, de forma general y preferida, representa un subgénero preferido de la fórmula (IV).

84
86



(M)

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-[1-ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-[1-(3-hidroxi-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

2-[1-(3-hidroxi-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

85
87

N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

5 N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

N-isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-fenil-acetamida,

10 N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

15 N-(6-cloro-piridin-3-il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

N-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

20 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida,

2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

25 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

30 N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

~~86~~
88

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-(2-fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-(3-fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-ciclohexil-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida,

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida,

2-[1-(2-fluoro-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida, y

2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un subconjunto de estos compuestos preferidos incluye:

87
89

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-
acetamida;

5 N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-
acetamida;

N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-
acetamida;

10 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-
acetamida;

2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-
15 metoxi-piridin-3-il)-acetamida; o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.

Un subconjunto adicional de estos compuestos preferi-
dos incluye los enantiómeros:

(-) 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-
20 dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-
N-fenil-acetamida;

(-) N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-
4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benz[e]azulen-6-il]-N-
isopropil-acetamida;

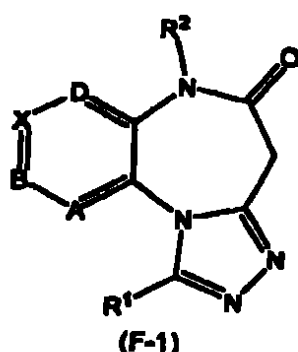
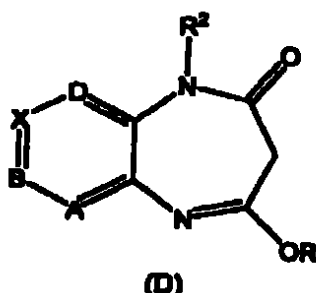
25 (-) N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-
4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benz[e]azulen-6-il]-N-
isopropil-acetamida;

(-) 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraazabe nzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-
30 N-fenil-acetamida;

(-) 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-
metoxi-piridin-3-il)-acetamida; o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.

88
90

Otro aspecto de la invención se refiere a intermedios de fórmula (D) o de fórmula (F-1) o sales de los mismos que son intermedios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I).



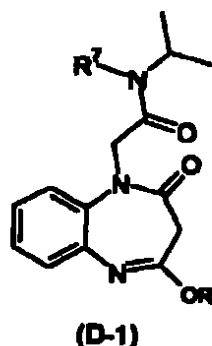
5

A, B, X, D, R¹ y R² son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), de forma general y preferida.

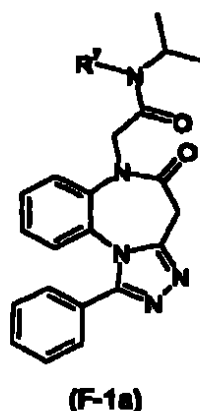
R es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄); más preferentemente alquilo (C₁-C₄) de cadena lineal como -CH₃ o -CH₂CH₃.

La fórmula (D-1), en la que R es como se definió anteriormente para la fórmula (D) y R⁷ es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), de forma general y preferida, representa un subgénero preferido de la fórmula (D).

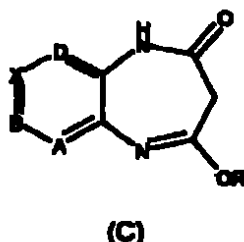
84
91



La fórmula (F-1a), en la que R⁷ es como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), de forma general y preferida, representa un subgénero preferido de la fórmula (F-1).



Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (C)



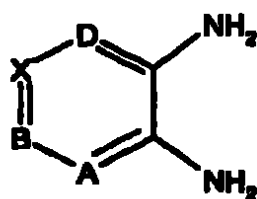
10

que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (A) con un compuesto de fórmula (B) en presencia de un catalizador ácido, en las que A, B, X y D son como se definieron anteriormente para la fórmula (I), de forma general y preferida. Cada R es independientemente alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆); preferentemente alquilo (C₁-C₄); más

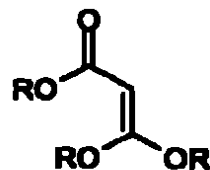
15

92 90

preferentemente alquilo (C_1-C_4) de cadena lineal como $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.



(A)



(B)

El catalizador ácido puede ser un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, ácido benceno-sulfónico o ácido para-toluenosulfónico; o un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido acético. El ácido acético es un catalizador preferido.

El procedimiento se realizará habitualmente en presencia de un disolvente, preferentemente un disolvente aprótico como DMF, acetona, metil-etil-cetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, THF, tolueno o xilenos. Más preferentemente, el disolvente es un disolvente hidrocarbonado como tolueno o xileno(s); especialmente xileno(s).

El procedimiento se puede realizar a temperatura ambiente como aproximadamente $25^{\circ}C$ o a una temperatura elevada, generalmente en el intervalo de aproximadamente $50^{\circ}C$ a reflujo, con un intervalo preferido de aproximadamente $150^{\circ}C$ a $200^{\circ}C$.

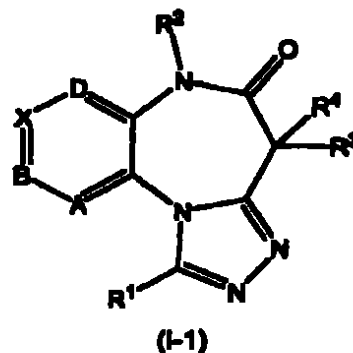
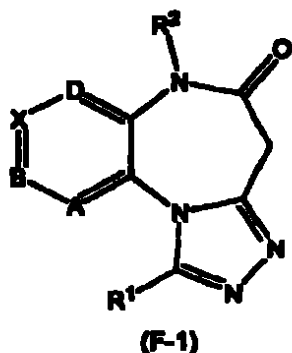
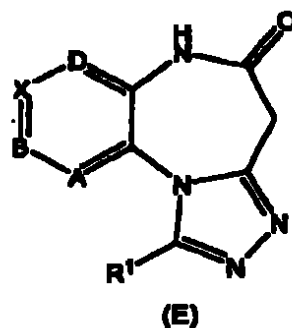
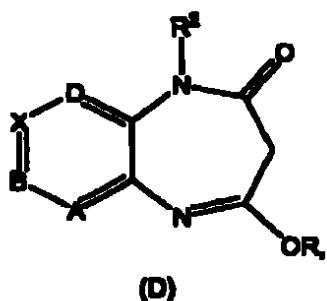
El procedimiento se puede realizar a presión atmosférica o bajo presión positiva, por ejemplo hasta 10, 20, 30, 40 ó 50 atmósferas.

En una realización preferida a escala de laboratorio, una solución del compuesto de fórmula (B) en un disolvente aprótico es añadida a una solución calentada del compuesto de fórmula (A) y el catalizador ácido en un disolvente aprótico en un recipiente de reacción y el conjunto se ca-

lienta a una temperatura elevada, como se describe más particularmente en las preparaciones (3A) y (3B) en la sección de ejemplos.

El producto (C), bajo condiciones preferidas, puede ser aislado de la mezcla de reacción simplemente por filtración.

También se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (D), un compuesto de fórmula (E), un compuesto de fórmula (F-1) o un compuesto de fórmula (1-1)



que comprende convertir el compuesto de fórmula (C) producido mediante el procedimiento descrito con anterioridad en el compuesto de fórmula (D), el compuesto de fórmula (E), el compuesto de fórmula (F1) o el compuesto de fórmula (11), en las que A, B, X, D, R, R¹, R², R³, y R⁴ son como se definieron anteriormente, de forma general y preferida.

Esta invención se refiere también a sales y solvatos, incluidos los hidratos, de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención y los intermedios son de naturaleza básica y son capaces de formar una amplia diversi-

dad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden ser usados para preparar las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son los que forman sales por adición de ácidos
5 no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Algunos de los compuestos de la invención y los intermedios son de naturaleza ácida y son capaces de formar sales con diversas bases. Son preferidas las sales de sodio y potasio.

10 La presente invención se refiere también a profármacos de los presentes compuestos. Los compuestos de fórmula (I) que tienen grupos carboxi libre, amino o hidroxí pueden ser convertidos, por ejemplo, en ésteres o amidas que actúan como profármacos.

15 En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización adicional, la composición comprende también al menos un agente farmacéutico adicional, que es preferentemente un agente anti-obesidad. El
20 agente farmacéutico adicional puede ser también un agente útil en el tratamiento de una co-morbilidad de la indicación primaria para la composición. La composición comprende preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una cantidad terapéuticamente
25 eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente farmacéutico adicional. La composición comprende también preferentemente un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona también un método para tratar una enfermedad, estado o trastorno modulado por un agonista de
30 receptores CCK-A en animales, que comprende administrar a un animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o
35 hidrato de dicho compuesto o dicha sal. El compuesto de

95 93

fórmula (I) puede ser usado solo o en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional, preferentemente un agente anti-obesidad o un agente útil en el tratamiento de una co-morbilidad de la enfermedad, estado o trastorno.

5 Las enfermedades, estados o trastornos modulados por un agonista de receptores CCK-A en animales incluyen obesidad, sobrepeso y cálculos en la vesícula. Las co-morbididades de estas enfermedades, estados o trastornos con probabilidad serán incidentalmente mejoradas.

10 Consecuentemente, se proporciona un método para tratar la obesidad en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal. El compuesto de fórmula
15 (I) puede ser usado solo o en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional, preferentemente un agente anti-obesidad.

Se proporciona también un método para el manejo del
20 peso en un animal que comprende administrar al animal una cantidad para el manejo del peso de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal. El compuesto de fórmula (I) puede ser usado solo o en combinación
25 con al menos un agente farmacéutico adicional, preferentemente un agente anti-obesidad.

La presente invención proporciona también un método para reducir la ingestión de alimentos en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad reductora de
30 la ingestión de alimentos de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal. El compuesto de fórmula (I) puede ser usado solo o en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional, preferentemente un
35 agente anti-obesidad.

96 94

Se proporciona también un método para prevenir las cálculos de vesícula en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad para prevenir la formación de cálculos de vesícula de un compuesto de fórmula (I), una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o hidrato de dicho compuesto o dicha sal. El compuesto de fórmula (I) puede ser usado solo o en combinación con al menos un agente farmacéutico adicional, preferentemente un agente útil en el tratamiento o la prevención de cálculos
10 de vesícula.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un estuche de ensayo farmacéutico para ser usado por un consumidor en el tratamiento de la obesidad. El estuche de ensayo comprende (a) una forma de dosificación
15 adecuada que comprende un compuesto de fórmula (I), y (b) instrucciones que describen un método para usar la forma de dosificación para tratar o prevenir la obesidad.

La invención se refiere también a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche
20 de ensayo. Lo que se proporciona en este aspecto de la invención es un estuche de ensayo farmacéutico que comprende: (a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (b) una segunda composición farmacéutica que comprende un segundo compuesto útil para el
25 tratamiento de la obesidad, la prevención de la formación de cálculos vesiculares o el tratamiento de una comorbilidad de la obesidad; y (c) un recipiente que contenga la primera y segunda composiciones. Normalmente, el estuche de ensayo comprenderá también instrucciones para la admi-
30 nistración de los componentes separados. La forma del estuche del ensayo es especialmente ventajosa cuando los componentes separados son administrados preferentemente en formas de dosificación diferentes o intervalos de dosificación diferentes.

Un ejemplo de un estuche de ensayo de la presente invención es un denominado envase de ampolla. Los envases de ampollas son ampliamente usados en la industria farmacéutica para el envasado de formas de dosificación unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases de ampollas consisten generalmente en una lámina de un material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material de plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de envasado se forman espacios huecos en la hoja de plástico. Los espacios huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que van a ser envasados. Seguidamente, los comprimidos o cápsulas son colocados en los espacios huecos y la lámina de material relativamente rígido es sellada contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que está opuesta a la dirección en que se forman los espacios huecos. Como consecuencia, las pastillas o cápsulas son selladas en los espacios huecos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden ser retirados del envase de ampollas mediante la aplicación de una presión manual sobre los espacios huecos con lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del espacio hueco. El comprimido o cápsula puede ser seguidamente retirado a través de la abertura.

Puede ser deseable proporcionar una ayuda de memoria en el estuche de ensayo, por ejemplo, en la forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, de forma que los números corresponden a los días del régimen en que deben ser ingeridos los comprimidos o cápsulas así especificados.

Otro ejemplo de esta ayuda de memoria es un calendario impreso en el estuche de ensayo, por ejemplo, como sigue "primera semana, lunes, martes, etc., segunda semana, lunes, martes..." etc. Otras variaciones de las ayudas de memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser una pastilla o cápsula única o varias píldoras o cápsu-

98 96

las para ser tomadas en un determinado día. También, una dosis diaria de compuestos de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsulas mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda de memoria debe reflejar esto.

Definiciones

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados que se les asignan, salvo que se especifique otra cosa.

El término "alquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de fórmula general C_nH_{2n+1} . Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). Análogamente, la parte alquímica de un grupo, por ejemplo, un grupo alcoxi, acilo, alquilamino, dialquilamino o alquiltio, tiene el mismo significado que anteriormente. "Alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con 1 ó más átomos de halógenos (por ejemplo, $-CH_2Cl$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$ y similares). Análogamente, términos como "alquilo sustituido con F" o "alquilo sustituido con Cl" significa que el grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de flúor o cloro, respectivamente.

El término "acilo" se refiere a grupos carbonilo sustituidos con alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos como alcanilo (C_1-C_6) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo y similares), cicloalquilcarbonilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y similares), heterociclicarbonilo (por ejemplo, pi-

99 JF

rrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-ona-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo y similares), aroilo (por ejemplo, benzoilo) y heteroaroiilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, 5 furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrolil-2-carbonilo, 1H-pirrolil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.

El término "halo" significa F, Cl, Br o I. Preferentemente, halo será F, Cl o Br; más preferentemente F o Cl.

10 "Ar" significa arilo. El término "arilo" se refiere a restos aromáticos que tienen un sistema de anillo único (por ejemplo, fenilo) o de anillos condensados (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico tiene un sistema de anillos carbocíclicos aromá-
15 ticos de 6 a 10 miembros. Salvo que se establezca otra cosa, el grupo arilo puede estar unido a la entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillos aromáticos. La parte de arilo (es decir, el resto aromático) de un grupo (por ejemplo, arilalquilo)
20 tiene el mismo significado que anteriormente.

La expresión "anillo carbocíclico parcial o completamente saturado" (también denominado "cicloalquilo parcial o completamente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que están parcial o completamente hidrogenados y pueden
25 existir como un anillo único, anillo bicíclico o anillo espiral. Salvo que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros (preferentemente un anillo de 3 a 6 miembros). Por ejemplo, los anillos carbocíclicos/cicloalquílicos parcial o completa-
30 mente saturados incluyen grupos como ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclo-pentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), norbornenilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Salvo que se
35 establezca otra cosa, el grupo carbocíclico puede estar

100 98

unido a la entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos de carbono en el sistema de anillos cicloalquilo. La parte cicloalquímica de un grupo (por ejemplo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, etc.) tiene el mismo
5 significado que anteriormente.

La expresión "anillo heterocíclico parcial o completamente saturado" (también denominado "heterociclo parcial o completamente saturados" o "heterociclilo parcial o completamente saturado") se refiere a anillos no aromáticos que
10 están parcial o completamente halogenados, contienen al menos un heteroátomo en el anillo y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiral. Salvo que se especifique otra cosa, el anillo heterocíclico es generalmente un anillo de 4 a 7 miembros que
15 contiene 1 a 4 heteroátomos (preferentemente 1 ó 2 heteroátomos) independientemente seleccionados entre azufre, oxígeno o nitrógeno. Los anillos heterocíclicos incluyen grupos como epoxi, aziridinilo, piranilo, tetrahidrofurano, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, morfolino, tetrahi-
20 drotienilo, tetrahidrotienil-1,1-dióxido y similares. Salvo que se establezca otra cosa, el grupo heterocíclico puede estar unido al resto o entidad química por uno cualquiera de los átomos del anillo en el sistema de anillos heterocíclicos. La parte heterocíclica de un grupo (por ejemplo, heterociclilalquilo) tiene el mismo significado que anteriormente.

El término "heteroarilo" se refiere a restos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno o sus combinaciones) con un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, azaíndolilo, tienilo, furanilo, benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazini-
35 nilo, tiazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

101 99

benzotiofenilo, etc.). El resto heteroaromático puede consistir en un sistema de anillo único o de anillos condensados. Un sistema típico de heteroarilo único es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y un sistema típico de anillos heteroarilo condensados es un sistema de anillos de 9 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Salvo que se establezca otra cosa, el grupo heteroarilo puede estar unido a la entidad o resto químico por uno cualquiera de los átomos en el sistema de anillos aromáticos (por ejemplo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo. La parte de heteroarilo de un grupo (por ejemplo, heteroarilalquilo) tiene el mismo significado que anteriormente.

El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto con una o más moléculas de disolvente. Para los solvatos de los compuestos de fórmula (I) (incluidos los profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), las moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se conoce que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

La expresión "grupo protector" o "Pg" se refiere a un sustituyente que es comúnmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras reaccionan otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenoxy-carbonilo (Fmoc). Análogamente, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente en un grupo hidroxilo que bloquea o

protege la funcionalidad hidroxil. Los grupos protectores de hidroxil adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente que bloquea o protege la funcionalidad carboxi como un grupo éster. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsililetoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

El término "profármacos" significa compuestos que son precursores de fármacos que, a continuación de la administración, liberan el fármaco in vivo a través de algún procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico o a través de una acción enzimática es convertido en la forma del fármaco deseado).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia o composición es químicamente y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprenden una formulación, y/o con el animal que está siendo tratado con la misma.

La expresión "terapéuticamente eficaz" está destinada a cualificar una cantidad de un agente para ser usado en la terapia de una enfermedad, estado o trastorno que (i) trata o previene la enfermedad, estado o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más de los síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular descrito en la presente memoria descriptiva.

Los términos "tratar" y "tratamiento" abarcan un tratamiento preventivo, es decir, profiláctico y paliativo.

El término "animal" significa seres humanos así como otros miembros de sangre caliente del reino animal que poseen un mecanismo homeostático, incluidos los mamíferos (por ejemplo, animales de compañía, animales de zoo y animales que son fuentes de alimentos) y aves. Algunos ejemplos de animales de compañía son los caninos (por ejemplo, perros), felinos (por ejemplo, gatos) y caballos; algunos ejemplos de animales que son fuentes de alimentos son cerdos, vacas, ovejas, aves de corral y similares. Preferentemente, el animal es un mamífero. Preferentemente, el mamífero es un ser humano, un animal de compañía o un animal que es fuente de alimentos. Lo más preferentemente, el animal es un ser humano.

La expresión "compuestos de la presente invención" y similares (salvo que se identifique específicamente otra cosa) significa los compuestos de fórmulas (I) como se definieron anteriormente de forma general y preferente (incluidas todas las realizaciones), sus profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y/o profármacos y los hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como todos los estereoisómeros, atropisómeros, tautómeros y derivados isotópicamente marcados de los compuestos de fórmula (I).

Descripción detallada

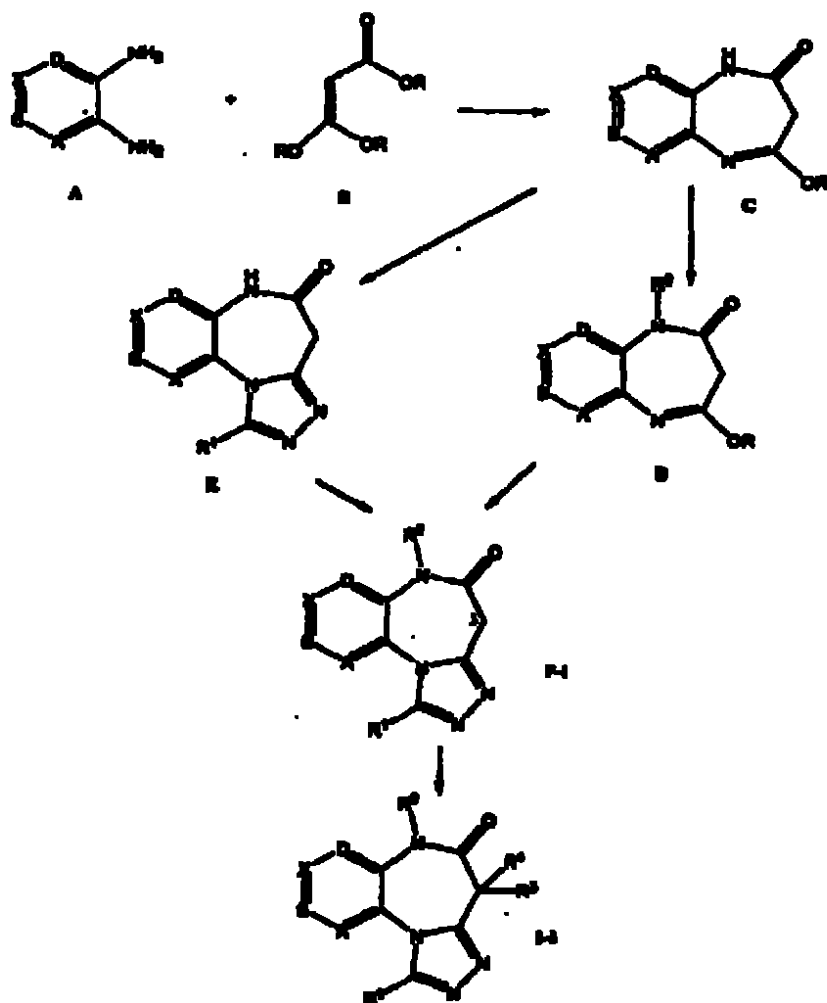
En general, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva o mediante otros procedimientos dentro de los conocimientos de una persona que tenga conocimientos ordinarios en la técnica de la química medicinal, que incluya procedimientos análogos a los descritos en la técnica para producir compuestos que sean similares o análogos a los presentes compuestos y tengan sustituyentes que sean similares a los mismos que los de los presentes compuestos. Ciertos intermedios y procedimientos para la preparación de los presentes compuestos son propor-

cionados como características adicionales de la presente invención y son ilustrados por medio de los siguientes esquemas de reacciones. Estos procedimientos se pueden llevar a cabo por vías sintéticas secuenciales o convergentes.

- 5 Otros procedimientos son descritos en la sección experimental. Los procedimientos de purificación incluyen cristalización y cromatografía de fase normal o fase inversa.

En la exposición que sigue relativa a los esquemas de reacción, se emplean ciertas abreviaturas y acrónimos comunes que incluyen: AcOH (ácido acético), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), NH₄OAc (acetato de amonio), NMP (N-metilpirrolidona) OTS (p-toluenosulfoniloxi), Pg (grupo protector) y THF (tetrahidrofurano).

- 15 El Esquema I siguiente ilustra un medio para preparar compuestos de fórmula (I) en la que E y G son ambos -N-. Las estructuras del Esquema I siguiente, A, B, X, D, R, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente, de forma general y preferida.



Esquema 1

Según el Esquema I, el compuesto de fórmula (C) se prepara acoplando una diamina de fórmula A con el bisal-

5 coxi-acrilato apropiado de fórmula (B), como el éster etílico de ácido 3,3-dietoxiacrílico, por ejemplo, calentando los dos compuestos en un disolvente adecuado, como tolueno o xileno(s) en presencia de un catalizador ácido como ácido acético. Las diaminas de fórmula (A) están disponibles en

10 el comercio, y pueden ser preparadas mediante métodos descritos en la bibliografía, o pueden ser preparadas mediante métodos análogos a los descritos en la bibliografía para compuestos análogos o mediante métodos dentro de los conocimientos de una persona con conocimientos ordinarios en la

técnica de la química medicinal a partir de materiales de partida fácilmente disponibles.

El iminoéter de fórmula (C) es seguidamente N-alquilado con un agente de alquilación R^2L en el que L es un grupo lábil como Cl, Br, I o OTs (por ejemplo, Br como en 2-bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida) usando un disolvente inerte como NMP o DMF y una base como hexametildisilazida de litio o hidróxido de sodio, a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 48 horas, para suministrar el iminoéter N-alquilado de fórmula (D).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (C) es alquilado, bajo las condiciones anteriormente descritas, con un agente de alquilación $L\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Pg}$ (en el que L es un grupo lábil y Pg es un grupo protector) como éster de ácido 2-haloacético (por ejemplo, 2-bromoacetato de bencilo) y el grupo protector de éster es separado para proporcionar el correspondiente ácido carboxílico, es decir, el compuesto de fórmula (D) en el que R^2 es $-\text{CH}_2\text{COOH}$. El compuesto de ácido carboxílico es seguidamente acoplado con una amina HNR^6R^7 usando métodos estándar de acoplamientos de amidas para proporcionar el compuesto de fórmula (D) en la que R^2 es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$. El compuesto de fórmula D en el que R^2 es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ es seguidamente convertido en el derivado de triazina de fórmula (F-1) mediante condensación del compuesto de fórmula (D) con una acil-hidrazida de fórmula general $\text{R}^1\text{CONHNH}_2$ en un disolvente orgánico, como ácido acético glacial o tolueno, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a la de reflujo.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (C) es convertido en la triazina de fórmula (E) bajo las condiciones anteriormente descritas para la formación de anillos de triazina. El compuesto de fórmula (E) es seguidamente N-alquilado para formar el compuesto de fórmula (F-1) de la

manera anteriormente descrita para la alquilación del compuesto de fórmula (C).

El compuesto de fórmula (F-1) es alquilado en el átomo de carbono C-3 usando un electrófilo adecuado como

5 (R⁸)(R⁹)(R¹⁰)C-haluro o -tosilato (por ejemplo, R³L en donde R³ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) y L es un grupo lábil como Cl, Br, I o OTs), una base adecuada como hexametildisilazida de litio o hidruro de sodio, en un disolvente inerte como DMF, NMP o THF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -

10 20°C a aproximadamente 70°C, para proporcionar el producto monoalquilado de fórmula (1-1) en la que R³ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) y R⁴ es H. La repetición de este procedimiento con una base apropiada y un agente de alquilación (Por ejemplo, R⁴L en donde R⁴ es alquilo o cicloalquilo y L es

15 un grupo lábil como Cl, Br, I o OTs) proporciona el compuesto de fórmula (1-1) en la que R³ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰) y R⁴ es alquilo o cicloalquilo. Los compuestos en los que uno de R³ y R⁴ es halo pueden ser preparados formando análogamente un anión en C-3 con una base fuerte, como hexametildisilazida de litio o hidruro de sodio, en un disolvente inerte, como DMF, NMP o THF, e una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente, y atrapando

20 posteriormente el anión con un agente de halogenación adecuado (por ejemplo, Br₂, Cl₂, trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o bis(tetrafluoroborato) de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (Selecfleur®, disponible en la empresa Air Products and Chemicals, Inc., 7201, Hamilton Boulevard, Allentown, PA)) para obtener el compuesto halogenado en C-3. Análogamente, el

25 atrapamiento del anión en C-3 con un reactivo oxigenante adecuado, como 2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina o triamida oxodiperoximolibedeno(piridina)hexametilfosfórica (MoOPh) proporciona el compuesto de hidroxil en C-3, que puede ser posteriormente convertido en el compuesto de al-

30

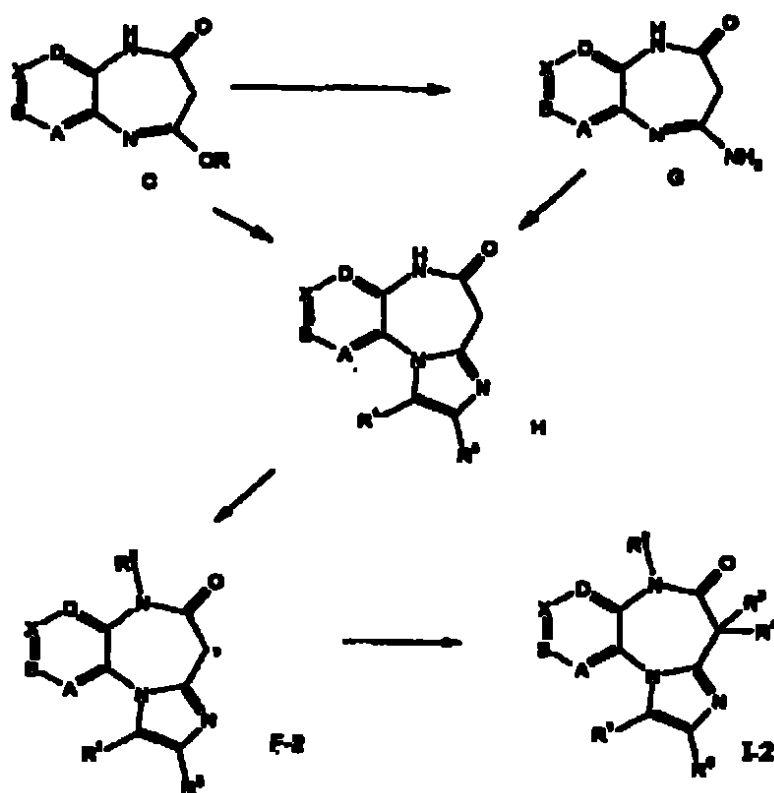
108 105

coxi en C-3 mediante una O-alquilación con un haluro de alquilo y una base adecuada bajo condiciones estándar.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (F-1) es condensado con un aldehído $R^{11}CHO$, como indol-3-carboxaldehído, en un disolvente orgánico como tolueno o xileno(s) preferentemente en presencia de una base como piperidina, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, para proporcionar el correspondiente intermedio alfa-beta-insaturado (es decir, en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $=CHR^{11}$) que puede ser reducido bajo condiciones estándar (por ejemplo, $Zn-AcOH$; H_2 , $Pd-C$, para proporcionar el compuesto de fórmula (1-1) en el que uno de R^3 y R^4 es H y el otro de R^3 y R^4 es $-CH_2R^{10}$ (R^{11} es igual que R^{10}).

El Esquema II siguiente ilustra un medio para preparar compuestos de fórmula (I) en la que $E-N-$ y G es $-C(R^5)-$. En las estructuras del Esquema II siguiente, A , B , X , D , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, de forma general y preferida.

107
109



Esquema II

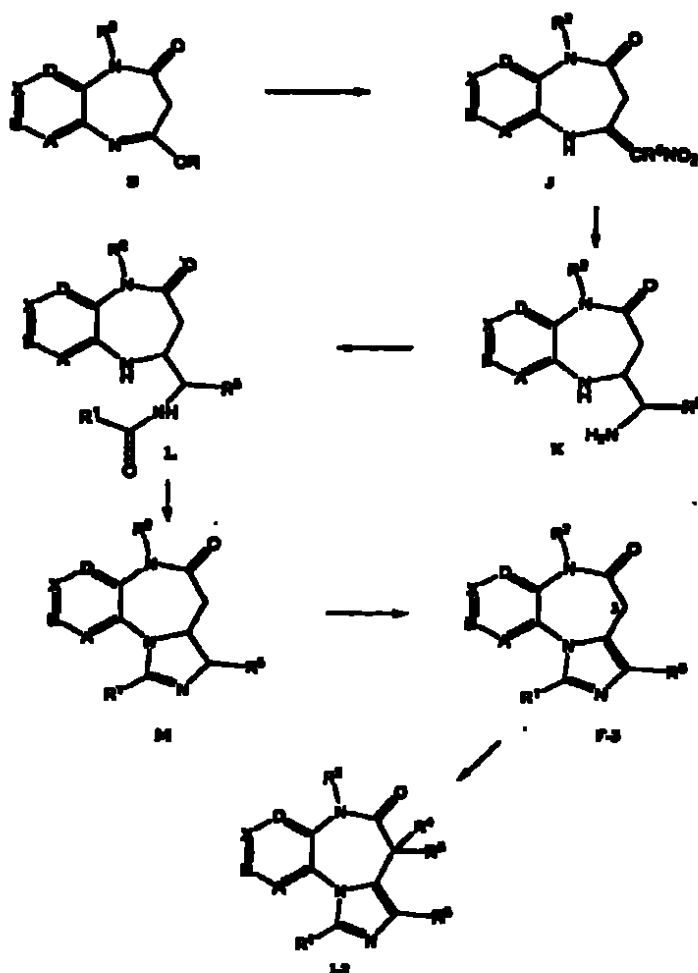
Según el Esquema II, la amidina de fórmula (G) es preparada tratando un iminoéter de fórmula (C) con NH_3 o una
 5 fuente de amoníaco (por ejemplo, NH_4OAc). La amidina es seguidamente condensada, bajo condiciones estándar, con, por ejemplo, una bromocetona de fórmula $\text{R}^1\text{CH}(\text{Br})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, para proporcionar el imidazol de fórmula (H). Alternativamente,
 el iminoéter de fórmula (C) puede ser condensado con una
 10 alfa-amino-cetona de fórmula $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ para proporcionar el imidazol de fórmula (H) (véase, por ejemplo, M. Langlois et al., J. Heterocycl. Chem: (1982), 19(1), 193-200).

El imidazol de fórmula (H) es seguidamente sometido a una N1-alkilación (es decir, la introducción del sustituyente R^2), usando procedimientos similares a los descritos
 15 anteriormente para la N-alkilación del compuesto de fórmula (C) o (E) en el Esquema I, para proporcionar el imidazol N-alkilado de fórmula (F-2). Este compuesto es seguidamen-

108
110

te alquilado en C3, usando condiciones similares a las indicadas para la conversión del compuesto de fórmula (F-1) en el compuesto de fórmula (1-1) en el Esquema I, para proporcionar el compuesto de fórmula (1-2) del Esquema II.

- 5 El Esquema III siguiente ilustra un medio para preparar compuestos de fórmula (I) en la que E es $-C(R^5)-$ y G es $-N-$. En las estructuras del Esquema III siguiente, A, B, X, D, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente, de forma general y preferente.



10

Esquema III

- Los compuestos de fórmula (I-3) pueden ser sintetizados mediante métodos análogos a los descritos en la bibliografía química y de patentes para compuestos similares o análogos (véase, por ejemplo, "Diazepine derivatives," Net. Appl., NL 7803585 (1978); Armin Walser, "Imidazodiazepine
- 15

derivatives," Ger. Offen., DE 2813549 (1978); y Armin Walser y Rodney Ian Fryer, "Imidazo[1,5-a][1,5]benzodiazepines", documento US 4080323 (1978). Por tanto, el compuesto de fórmula (D) es condensado con un anión de nitroalcano (que
5 puede ser generado tratando un microalcano con una base fuerte, como hexametildisilazida de litio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio o diisopropilamida de litio, en un disolvente orgánico aprótico como THF, DMSO o DMF, por ejemplo) a una temperatura en el intervalo de aproximada-
10 mente 30°C a aproximadamente 100°C para proporcionar el compuesto de fórmula (J). Este compuesto es posteriormente reducido usando un catalizador metálico, como paladio, platino o níquel, en presencia de hidrógeno, para proporcionar el compuesto de fórmula (K).

15 El compuesto de fórmula (K) es acilado con un agente de acilación adecuado para la introducción de R¹CO-, por ejemplo, un haluro de acilo/base o ácido carboxílico/agente de acoplamiento (por ejemplo EDCI, N,N-carbonildiimidazol) para proporcionar el compuesto de fórmula (L), que es pos-
20 teriormente sometido a unas condiciones de cierre del anillo deshidratantes estándar para proporcionar el compuesto de fórmula (M). La oxidación del compuesto de fórmula (M) para proporcionar el compuesto de fórmula (F-3) se realiza usando un oxidante como dióxido de manganeso o permanganato
25 de potasio. El compuesto de fórmula (F-3) puede ser convertido en el compuesto de fórmula (1-3) de una manera análoga a la descrita para la conversión del compuesto de fórmula (F-1) en el compuesto de fórmula (1-1) en el Esquema I.

Los métodos y/o técnicas convencionales de separación
30 y purificación conocidos por un experto ordinario en la técnica pueden ser usados para aislar los compuestos de la presente invención, así como los diversos intermedios relacionados con los mismos. Estas técnicas serán bien conocidas por un experto ordinario en la técnica y pueden in-
35 cluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cro-

matografía líquida a presión elevada (HPLC), cromatografía de columna usando adsorbentes comunes como gel de sílice y cromatografía de capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser aislados o usados por sí mismos o en la forma de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables. El término "sales" incluye sales tanto inorgánicas como orgánicas. Estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el
10 aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales de los intermedios no es necesario que sean farmacéuticamente aceptables.

15 Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables representativas de los presentes compuestos incluyen sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato
20 ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato, palmitato, malonato, estearato, laurato, malato,
25 borato, hexafluorofosfato, naftilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Una sal preferida de los compuestos es la sal de hidrocloreuro.

Las sales formadas con bases incluyen cationes basados en metales alcalinos y alcalino-térreos como sodio, litio,
30 potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio, amonio cuaternario y cationes derivados de mono-, bi- o tri-aminas incluidos, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio y tetraetilamonio y cationes derivados de metilamina, etilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina

HH
113

y similares. Véase, por ejemplo, Berge, et al., *J. Farm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

La presente invención incluye también profármacos de los compuestos de fórmula (I). Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "profármaco" significa un compuesto que es transformado *in vivo* para producir un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación se puede producir mediante diversos mecanismos, como a través de hidrólisis en la sangre. Una exposición del uso de profármacos es proporcionada por T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Rocha, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; en *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115; y en *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo como alquilo (C_1-C_8), alcanoil (C_2-C_{12})-oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C_1-C_2)-alquilo (C_2-C_3) (como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil (C_1-C_2) carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_2-C_3).

Análogamente, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco sustituyendo el átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo como alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo, 1-
 5 (alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxi (C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-amino-alcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, en cada grupo α-aminoacilo se se-
 10 lecciona independientemente entre los L-aminoácidos que se producen de forma natural, P(O)(OH)₂, P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la separación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un carbohidrato).

15 Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional amino, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo como R-carbonilo; RO-carbonilo, (R')(R)-N-carbonilo en que R y R' son cada uno independientemente
 20 alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo; o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural de α-aminoacilo natural; -C(OH)C(O)OY' en que Y' es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo; -C(OY⁰)Y¹ en que Y⁰ es alquilo (C₁-C₄) e Y¹ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo (C₁-C₆),
 25 amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆)-alquilo; o -C(Y²)Y³ en que Y² es H o metilo e Y³ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

30 Muchos de los compuestos de la presente invención y ciertos intermedios contiene uno o más centros asimétricos o quirales (por ejemplo, el átomo de carbono C-3 que porta R³ y R⁴ en la fórmula (I)), y estos compuestos existen por lo tanto en diferentes formas estereoisómeras (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros). Muchos de los presentes

compuestos exhiben también atropismo. Todas las formas estereoisómeras de los intermedios y compuestos de la presente invención, así como sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas y diastereómeras, que poseen propiedades útiles en el tratamiento de los estados expuestos en la presente memoria descriptiva o son intermedios útiles para la preparación de los compuestos que tienen estas propiedades, forman parte de la presente invención. Generalmente, uno de los enantiómeros será más biológicamente activo que el otro enantiómero. Sin embargo, el enantiómero menos activo puede ser convertido en una mezcla racémica mediante epimerización en el estereocentro C-3 usando una base fuerte, como metóxido de sodio en metanol, por ejemplo. La mezcla racémica puede ser posteriormente preparada en forma de cada enantiómero usando condiciones estándar, como resolución o cromatografía quiral. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y atropisómeros. Por ejemplo, si un intermedio o compuesto de la presente invención contiene un enlace doble o un anillo condensado, las formas tanto cis como trans, así como sus mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereómeras pueden ser separadas en forma de diastereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden ser separados mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Pueden ser separados también convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereómera mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros.

Los compuestos de la presente invención y los intermedios pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes como agua, etanol, isopropanol y similares, y las formas tanto solvatadas como no solvatadas
5 están incluidas dentro del alcance de la invención. Los solvatos para ser usados en los métodos característicos de la invención deben estar con disolventes farmacéuticamente aceptables.

Un cierto número de compuestos de la presente invención e intermedios de los mismos exhiben tautomerismo y,
10 por lo tanto, pueden existir en diferentes formas tautómeras bajo ciertas condiciones. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de
15 una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de migración de un protón, como isomerizaciones ceto-enol e imino-enamino. Un ejemplo específico de un tautómero protónico es un resto de
20 imidazol en el que el átomo de hidrógeno puede migrar entre los átomos de nitrógeno del anillo. Los tautómeros de valencias incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de los enlaces. Todas estas formas tautómeras (por ejemplo, todas las formas ceto-enol e
25 imino-enamino) están dentro del alcance de la invención. La exposición de cualquier forma tautómera particular en cualquiera de las fórmulas estructurales de la presente memoria descriptiva no está destinada a ser limitante con respecto a esa forma, sino que está destinada a ser representativa del conjunto tautómero completo.
30

La presente invención abarca también compuestos isotópicamente marcados que son iguales a los compuestos de fórmula (I) o sus intermedios excepto en lo referente a que
35 uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene un peso atómico o número másico diferente del peso atómico

o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los intermedios o compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, como H^2 , H^3 , C^{11} , C^{13} , C^{14} , N^{13} , N^{15} , O^{15} , O^{17} , O^{18} , P^{31} , P^{32} , S^{35} , F^{18} , I^{123} , I^{125} y Cl^{36} , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, sus profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención.

Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con H^3 y C^{14}) son útiles en ensayos de distribución de tejidos en compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritiados (es decir, H^3) y de carbono-14 (es decir, C^{14}) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (es decir, H^2) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requisitos reducidos de dosificación) y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones como O^{15} , N^{13} , C^{11} y F^{18} son útiles para estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden ser preparados generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos de la presente memoria descriptiva sustituyendo un reactivo que no está isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado.

Los compuestos de la presente invención son útiles, por ejemplo, para tratar enfermedades, estados y trastornos

modulados por receptores de colecistoquinina A (por ejemplo, agonistas de receptores CCK-A). Estas enfermedades, estados y trastornos incluyen obesidad y cálculos de la vesícula, así como estados de sobrepeso no obesos y estados de peso normal en los que se desea un control o manejo del peso con el fin de evitar el desarrollo de un estado obeso o de sobrepeso, o solo para mantener un peso sano óptimo. También, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o prevenir las enfermedades, estados y trastornos que son secuelas clínicas o co-morbilidades de la obesidad como hipertensión, dislipidemia, diabetes de tipo 2 (no dependiente de la insulina), resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, enfermedad cardiaca coronaria, angina de pecho, fallo cardíaco congestivo, apoplejía, cálculos de vesícula, colecistitis, colelitiasis, gota, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño y problemas respiratorios, enfermedad de vesícula biliar, ciertas formas de cáncer (por ejemplo, endometrial, de mamas, de próstata y de colon) y trastornos psicológicos (como depresión, trastornos de alimentación, imagen corporal distorsionada y baja autoestima). Adicionalmente, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de cualquier combinación en la que sea deseable una pérdida de peso o reducir la ingestión de alimentos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de estas enfermedades, estados y/o trastornos modulados por agonistas de receptores CCK-A en un mamífero que comprende administrar al animal que necesita este tratamiento un compuesto de fórmula (I), preferentemente una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

Los presentes compuestos serán administrados generalmente en la forma de una composición farmacéutica. Consecuentemente, la presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad tera-

péuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) mezclado con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, así como métodos para usar estas composiciones en el tratamiento de enfermedades, estados y/o trastornos
5 que están modulados por agonistas de receptores CCK-A en un animal, o secuelas clínicas o co-morbilidades de los mismos, que comprende administrar esta composición farmacéutica a un animal que necesita este tratamiento.

Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones que
10 los contienen son útiles también en la elaboración de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas mencionadas en la presente memoria descriptiva.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un paciente a niveles de dosificaciones en el
15 intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3.000 mg por día. La dosificación para un ser humano variará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día; más frecuentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg ó 500 mg por
20 día; preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg ó 250 mg por día; más preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 75 mg ó 100 mg por día; normalmente de aproximadamente 1 mg a 50 mg ó 60 mg por día. La dosificación específica y el intervalo de dosi-
25 ficación que pueden ser usados depende de un cierto número de factores, que incluyen la edad y peso del paciente, el modo de administración, la gravedad de la enfermedad, el estado y/o trastorno que esté siendo tratado y la actividad farmacológica del compuesto que esté siendo administrado.
30 La administración de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular están dentro de los conocimientos ordinarios de la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden ser usados en combinación con otros agentes farmacéuticos (a veces deno-
35 minados en la presente memoria descriptiva una "combina-

ción") para el tratamiento de las enfermedades, estados y/o trastornos mencionados en la presente memoria descriptiva o sus co-morbilidades. Por lo tanto, los métodos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos están también proporcionados por la presente invención.

Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser usados en el aspecto de combinaciones de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad como antagonistas de cannabinoide-1 (CB-1) (como rimonabant), inhibidores de 11 β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), agonistas de péptidos YY (PYY) y PYY (como PYY₃₋₃₆), agonistas de MCR-4, inhibidores de la reabsorción de monoaminas (como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas de receptores adrenérgicos β_3 , agonistas de receptores de dopamina (como bromocriptina), análogos de receptores de hormonas estimuladoras de melanocitos (como las expuestas en la patente de EE.UU. 6.716.810), agonistas de receptores 5HT_{2c}, antagonistas de hormonas concentradoras de melanina, leptina (la proteína OB), agonistas de receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas (como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agonistas de receptores de bombesina, antagonistas de receptores de neuropeptido-Y (NPY) (por ejemplo, antagonistas de receptores NPY Y₅), agentes tiromiméticos, deshidroheplandrosterona, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas de receptores de orexina, agonistas de receptores de péptido-1 de tipo glucagon, factores neurotróficos ciliares (como Axokine®, disponible en las empresas Regeneron Pharmaceuticals. Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), antagonistas de proteína humana relacionada con agouti (AGRP), antagonistas de receptores de ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de re-

ceptores 3 de histamina, agonistas de receptores U de neuromedina, inhibidores de la secreción de MTP/APoB, bloqueadores de canales de calcio de tipo T (como zonisamida), antagonistas de receptores oploides (como los descritos en las publicaciones de solicitudes de patentes PCT n° WO 03/101963 y WO 2004/026305) y similares.

Los antagonistas de receptores NPY preferidos incluyen antagonistas de receptores NPY Y5, como los espirocompuestos descritos en las patentes de EE.UU. 6.566.367, 6.649.624, 6.638.942, 6.605.720, 6.495.559, 6.462.053, 6.388.077, 6.335.345 y 6.326.375, publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. n° 2002/0151456 y 2003/036652 y publicaciones de solicitudes de patentes PCT n° WO 03/010175; WO 03/082190 y WO 02/048152. Todas las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Los agentes anti-obesidad preferidos incluyen orlistat (patentes de EE.UU. n° 5.274.143, 5.420.305, 5.540.917, and 5.643.874), sibutramina (patente de EE.UU. n° 4.929.629), bromocriptina (patentes de EE.UU. n° 3.752.814 y 3.752.888), efedrina, leptina, pseudoefedrina, zonisamida (patente de EE.UU. n° 4.172.896) y péptido YY₃₋₃₆ o un análogo o derivado del mismo (publicación de la solicitud de patente de EE.UU. n° 2002/0141985 y publicación de la solicitud de patente PCT n° WO 03/026591). Todas las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Los compuestos de esta invención pueden ser usados también en combinación con otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, agentes de disminución de LDL-colesterol, agentes de disminución de triglicéridos) para el tratamiento de las enfermedades/estados mencionados en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser usados en combinación con un inhibidor de HMG-CoA-reductasa (como atorvastatina, simvastatina, fluvastatina,

pravastatina, cerivastatina, rosuvastatina o pitavastatina), un inhibidor de HMG-CoA-sintasa, un inhibidor de expresión génica de HMG-CoA-reductasa, un inhibidor de escualeno-sintetasa/epoxidasa/ciclasa, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la absorción de colesterol (como ezetimiba), un inhibidor de CETP (como torcetrapib), un modulador de PPAR u otro agente de disminución del colesterol como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT (como avasimiba, CS-505 (Sankyo) y eflucimiba) o un secuestrante de ácido de bilis. Otros agentes farmacéuticos útiles en la práctica del aspecto de combinación de la invención incluyen inhibidores de la reabsorción de ácido de bilis, inhibidores de transportadores de ácido de bilis ileal, inhibidores de ACC, agentes antihipertensores (como Norvasc®), antibióticos, antidiabéticos (como metformina, pfenformina o buformina), activadores de PPAR γ , secretagogos de insulina (como sulfonilureas y glinidas), insulina, inhibidores de aldosa-reductasa (ARI) (por ejemplo, zopolrestat), inhibidores de sorbitol-deshidrogenasa (SDI) y agentes antiinflamatorios como aspirina o, preferentemente, un agente antiinflamatorio que inhiba la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) hasta una medida mayor de lo que la inhibe la ciclooxigenasa-1 (Cox-1) como celecoxib (Patente de EE.UU. n° 5.466.823), valdecoxib (Patente de EE.UU. n° 5.633.272, parecoxib (Patente de EE.UU. n° 5.932.598), deracoxib (CAS RN 169590-41-4), rofecoxib ((CAS RN 162011-90-7), etoricoxib (CAS RN 202409-33-4) o lumiracoxib (CAS RN 220991-20-8). La presente invención pueden ser administrados también en combinación con sustancias que se producen de forma natural que actúan para disminuir los niveles de colesterol en plasma. Estos materiales que se producen de forma natural son denominados comúnmente productos nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, ex-

tractos de la planta *Hoodia* y niacina. Una forma de liberación lenta de niacina está disponible en el comercio bajo la marca registrada Niaspan. La niacina puede ser combinada también con otros agentes terapéuticos como lobastatina, 5 que es un inhibidor de HMG-CoA-reductasa. Esta terapia de combinación es conocida como Advicor® (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser usados también en combinación con agentes anti- 10 hipertensores. Los agentes antihipertensores preferidos incluyen bloqueadores de canales de calcio como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vascor®, Verelan®, Isoptin, Nimotope' Norvasc®, y Plendil®; inhibidores de enzima de 15 conversión de angiotensina (ACE), como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasco®, Vasotec® y Zestril®.

La diabetes (especialmente la de tipo II), la resistencia a la insulina, la tolerancia dificultada a la glucosa y similares pueden ser tratadas mediante la administra- 20 ción de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), preferentemente en combinación con uno o más de otros agentes (por ejemplo, insulina) que sean útiles para tratar la diabetes.

25 Puede ser usado cualquier inhibidor de glicógeno-fosforilasa como el segundo agente en combinación con un compuesto de fórmula (I) de la presente invención. La expresión "inhibidor de glicógeno-fosforilasa" se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glicógeno en 30 glucosa-1-fosfato, que es catalizada por la enzima glicógeno-fosforilasa. Esta actividad de inhibición de glicógeno-fosforilasa es fácilmente determinada mediante ensayos estándar bien conocidos en la técnica (por ejemplo, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 2934-2938)). Los inhibidores de glicógeno- 35 fosforilasa de interés en la presente invención incluyen

los descritos en las publicaciones de solicitudes de patentes PCT n° WO 96/39384 y WO 96/39385. Las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

5 Los inhibidores de aldosa-reductasa son también útiles en la práctica del aspecto de combinación de la presente invención. Estos compuestos inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, que es catalizada por la enzima aldosa-reductasa. La inhibición de aldosa-reductasa es fácilmente
10 mente determinada por ensayos estándar (por ejemplo, *J. Malone, Diabetes, 29:861-864 (1980) "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"*, incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva). Se conoce una diversidad de inhibidores de aldosa-reductasa por los expertos en
15 la técnica. Las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Puede ser usado cualquier inhibidor de sorbitol-deshidrogenasa en combinación con un compuesto de fórmula (I) de la presente invención. La expresión "inhibidor de
20 sorbitol-deshidrogenasa" se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de sorbitol en fructosa, que es catalizada por la enzima sorbitol-deshidrogenasa. Esta actividad inhibidora de sorbitol-deshidrogenasa es fácilmente determinada mediante el uso de ensayos estándar bien conocidos en la técnica (por ejemplo, *Analyt. Biochem (2000) 280: 329-331*). Los inhibidores de sorbitol-deshidrogenasa de interés incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.728.704 y 5.866.578. Las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria
25 descriptiva.
30

Puede ser usado cualquier inhibidor de glucosidasa en el aspecto de combinación de la presente invención. Estos compuestos inhiben la hidrólisis enzimática de carbohidratos complejos por glicósido-hidrolasas como amilasa o mal-
35 tasa en azúcares simples biodisponibles, por ejemplo, glu-

cosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente a continuación de la ingestión de niveles elevados de carbohidratos, da lugar a un estado de hiperglicemia alimentaria que, en sujetos adiposos o diabéticos, conduce a una secreción aumentada de insulina, síntesis aumentada de grasas y una reducción de la degradación de grasas. A continuación de estas hiperglicidemias, se produce frecuentemente una hipoglecemia, debido a los niveles aumentados de insulina presente. Adicionalmente, es conocido que el quimo que permanece en el estómago favorece la producción de jugo gástrico, que inicia o favorece el desarrollo de la gastritis o úlcera duodenales. Consecuentemente, los inhibidores de glucosidasa se conoce que tienen utilidad para acelerar el paso de carbohidratos a través del estómago e inhibir la absorción de glucosa en el intestino. Además de ello, la conversión de carbohidratos en lípidos del tejido graso y la posterior incorporación de grasa alimentaria en forma de depósitos de tejidos grasos es consecuentemente reducida o retrasada, con la ventaja concomitante de reducir o prevenir las anomalías perjudiciales que resultan de los mismos. La actividad de inhibición de glucosidasa es fácilmente determinada por los expertos en la técnica según ensayos estándar (por ejemplo, Biochemistry (1969) 8: 4214), incorporados como referencia a la presente memoria descriptiva.

Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática del almidón o glicógeno en maltosa. Esta actividad de inhibición de amilasa es fácilmente determinada mediante el uso de ensayos estándar (por ejemplo, Methods Enzymol. (1955)1: 149, incorporada como referencia a la presente memoria descriptiva). La inhibición de esta degradación enzimática es ventajosa para reducir las cantidades de azúcares

biodisponibles, que incluyen glucosa y maltosa, y los estados perjudiciales concomitantes que resultan de las mismas.

Los inhibidores de glucosidasa preferidos incluyen acarbosa, adiposina, boglibosa, miglitol, emiglitalto, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salvostatina. El inhibidor de glucosidasa ascarbosa y diversos derivados de amino-azúcares relacionados con el mismo se describen en las patentes de EE.UU. n° 4.062.950 y 4.174.439, respectivamente. El inhibidor de glucosidasa adiposina se describe en la patente de EE.UU. n° 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol, y diversos pseudo-aminoazúcares sustituidos en N relacionados con el mismo se describen en la patente de EE.UU. n° 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinotriol, y diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo se describen en la patente de EE.UU. n° 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa hemiglitalto, p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato de etilo, diversos derivados relacionados con el mismo y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de EE.UU. n° 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicero-1-gluco-heptitol, diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se describen en la patente de EE.UU. n° 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa camiglibosa, 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosido-sesquihidrato de metilo, sus derivados relacionados de desoxi-nojirimicina, diversas sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los métodos sintéticos pa-

ra. su preparación se describen en las patentes de EE.UU. n° 5.157.116 y 5.504.078. El inhibidor de glicosidasa salbotatina y diversos pseudosacáridos relacionados con el mismo se describen en la patente de EE.UU. n° 5.091.524. Todas las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Los inhibidores de amilasa de interés en la presente memoria descriptiva se describen en la patente de EE.UU. n° 4.451.455, patente de EE.UU. n° 4.623.714 (A1-3688 y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con el mismo) y patente de EE.UU. n° 4.273.765 (trestatina, que consiste en una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C, y los diversos aminoazúcares que contienen trehalosa relacionados con el mismo). Todas las referencias anteriormente citadas se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

La dosificación del agente farmacéutico adicional depende generalmente de un cierto número de factores que incluyen el estado de salud del sujeto que esté siendo tratado, el alcance del tratamiento deseado, la naturaleza y el tipo de la terapia concurrente y, si existe, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. En general, el intervalo de dosificación del agente farmacéutico adicional está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del individuo por día. Sin embargo, puede ser necesaria también alguna variabilidad del intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que esté siendo tratado, la vía de administración prevista, el agente anti-obesidad particular que esté siendo administrado y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente particular están también dentro de las capacidades de un ex-

perto ordinario en la técnica que pueda aprovecharse de la presente descripción.

Según los métodos de tratamiento de la invención, un compuesto de la presente invención o una combinación es administrado a un sujeto que necesita este tratamiento, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica. En el aspecto de combinación de la invención, el compuesto de la presente invención y el (o los) otro(s) agente(s) farmacéutico(s) puede(n) ser administrado(s) separadamente o bien en una composición farmacéutica que comprenda ambos. Generalmente es preferido que esta administración sea oral.

Cuando una combinación de un compuesto de la presente invención y al menos otro agente farmacéutico se administre conjuntamente, esta administración puede ser secuencial en el tiempo o simultánea. Generalmente es preferida la administración simultánea de combinaciones de fármacos. Para una administración secuencial, un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional pueden ser administrados en cualquier orden. Generalmente es preferido que esta administración sea oral. Es especialmente preferido que esta administración sea oral y simultánea. Cuando un compuesto de la presente invención y el agente farmacéutico adicional se administran secuencialmente, la administración de cada uno puede ser por métodos iguales o diferentes.

Consecuentemente, un compuesto de la presente invención o una combinación pueden ser administrados a un paciente separadamente o conjuntamente en cualquier forma de dosificación convencional oral, rectal, transdermal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo, polvo, ungüento, crema, pulverización o loción), bucal o nasal (por ejemplo, pulverización, gotas o inhalate).

Los compuestos de la invención o las combinaciones se administrarán generalmente mezclados con uno o más exci-

pientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados conocidos en la técnica y seleccionados teniendo en cuenta la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. El compuesto de la invención o la combinación
5 pueden ser formulados para proporcionar formas de dosificación de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por impulsos o controlada, dependiendo de la vía de administración deseada y de la especificidad del perfil de liberación, considerado con las necesidades terapéuticas.

10 Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención o una combinación en una cantidad generalmente en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 75%, 80%, 85%, 90% o incluso 95% (en peso) de la composición, habitualmente en el intervalo de aproximada-
15 mente 1%, 2% ó 3% hasta aproximadamente 50%, 60% ó 70%, más frecuentemente en el intervalo de aproximadamente 1%, 2% ó 3% a menos de 50%, como aproximadamente 25%, 30% ó 35%.

Los métodos para preparar las diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos por los expertos en la técnica. Por
20 ejemplo, véase Remington: The Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 201 ed. 2000.

Las composiciones adecuadas para una inyección parenteral incluyen generalmente soluciones, dispersiones, sus-
25 pensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, esterilizadas y farmacéuticamente aceptables y polvos esterilizados para ser reconstituídos en forma de soluciones o dispersiones inyectables esterilizadas. Ejemplos de vehículos o diluyentes acuosos y no acuosos adecuados (incluidos los disolven-
30 tes y vehículos) incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), sus mezclas adecuadas, los triglicéridos incluyen aceites vegetales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Un vehículo preferido es la marca Mi-
35 gliol , éster de ácido caprílico/caprico con glicerina o

propilenglicol (por ejemplo, Migliol 812, Migliol 829 o Migliol® 840) disponibles en la empresa Condea Vista Co., Cranford, NJ. La fluidez apropiada puede ser mantenida, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones para una inyección parenteral pueden contener también excipientes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la contaminación por microorganismos de las composiciones se puede realizar con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenes, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables se puede llevar a cabo mediante el uso de agentes capaces de retrasar la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, gomas de mascar, pastillas, píldoras, polvos y preparaciones en forma de multi-partículas (gránulos). En estas formas de dosificación sólidas, un compuesto de la presente invención o una combinación es mezclado con al menos un excipiente, diluyente o vehículo inerte. Los excipientes, diluyentes o vehículos adecuados incluyen materiales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o (a) materiales de carga o rellenos (por ejemplo, celulosa microcristalina (disponible como Avicel® de la empresa FMC Corp.), almidones, lactosa, sacarosa, manitol, ácido silícico, xilitol, sorbitol, dextrosa, hidrógeno-fosfato de calcio, dextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena media, óxido de titanio, óxido de magne-

sio, óxido de aluminio y similares), (b) aglutinantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, geltina, goma arábiga, etil-celulosa, poli(alcohol vinílico), pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, goma arábiga y similares); (c) humectantes (por ejemplo, glicerol y similares); (d) agentes disgregantes (por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, carbonato de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón-glicolato de sodio (disponible como Explotab® de la empresa Edward Mendell Co.), polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio de tipo A (disponible como Ac-di-sol®), poliacrilina-potasio (una resina de intercambio iónico) y similares); (e) retardantes de solución (por ejemplo, parafina y similares); (f) aceleradores de absorción (por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario y similares); (g) agentes humectantes (por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y similares); (h) adsorbentes (por ejemplo, caolín, bentonita y similares); y/o (i) lubricantes (por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, ácido esteárico, polioxil-estearato, cetanol, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa y ácidos grasos, dimetilpolisiloxano, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas, blanca, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y similares). En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tamponantes.

Se pueden usar también composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga en cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas usando excipientes, diluyentes o vehículos como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado, y similares.

Pueden ser preparadas formas de dosificación sólidas como comprimidos, grageas, cápsulas y gránulos con revestimientos y cortezas, como revestimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes de opacidad, y pueden ser también de una composición que liberen el compuesto de la presente invención y/o el agente farmacéutico adicional de una manera retardada. Ejemplos de composiciones incluidas que pueden ser usadas son sustancias polímeras y ceras. El fármaco puede estar también en una forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes, diluyentes o vehículos anteriormente mencionados.

Para los comprimidos, el agente activo comprenderá normalmente menos de 50% (en peso) de la formulación, por ejemplo, menos de aproximadamente 10% como 5% ó 2,5% en peso. La parte predominante de la formulación comprende excipientes, diluyentes o vehículos como materiales de carga, disgregantes, lubricantes y, opcionalmente, sabores. La composición de estos excipientes es bien conocida en la técnica. Frecuentemente, los materiales de carga/diluyentes comprenderán mezclas de dos o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina, manitol, lactosa (de cualquiera/todos los tipos), almidón y fosfato de dicalcio. Las mezclas de excipientes, diluyentes o vehículos comprenden normalmente menos de aproximadamente 98% de la formulación y preferentemente menos de aproximadamente 95%, por ejemplo, aproximadamente 93,5%. Los disgregantes preferidos incluyen Ac-di-sol®, Explotab®, almidón y lauril-sulfato de sodio. Cuando está presente, un agente disgregante comprenderá habitualmente menos de aproximadamente 10% de la formulación o menos de aproximadamente 5%, por ejemplo, aproximadamente 3%. Cuando está presente, un lubricante comprenderá habitualmente menos de aproximadamente 5% de la formulación o menos de aproximadamente 3%, por ejemplo,

aproximadamente 1%. Un lubricante preferido es estearato de magnesio.

Los comprimidos pueden ser elaborados por medio de procedimientos estándar de formación de comprimidos, por ejemplo, compresión directa o una granulación en húmedo, en seco o en estado fundido, un procedimiento de espesamiento en estado fundido y extrusión. Los núcleos de los comprimidos pueden ser mono- o multi-capa(s) y pueden estar revestidos con revestimientos apropiados conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para una administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de la presente invención o la combinación, la forma de dosificación líquida puede contener excipientes, diluyentes o vehículos inertes comúnmente usados en la técnica, como agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semilla de sésamo y similares), Miglyol® (disponible en la empresa CONDEA Vista Co., Cranford, NJ.), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos y sorbitan, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Aparte de estos excipientes, diluyentes o vehículos inertes, la composición puede incluir también agentes humectantes, emulsionantes y/o suspensores y agentes edulcorantes, de sabores y/o perfumes.

Las formas líquidas orales de los compuestos de la invención o combinaciones incluyen soluciones, en las que el

compuesto activo está completamente disuelto. Ejemplos de disolventes incluyen todos los disolventes farmacéuticamente procedentes adecuados para una administración oral, particularmente aquellos en los que los compuestos de la invención muestran una buena solubilidad, por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, aceites comestibles y sistemas basados en glicerilo y glicéridos. Los sistemas basados en glicerilo y glicéridos incluyen, por ejemplo, los siguientes productos con marcas comerciales (y los correspondientes productos genéricos): Captex® 355 EP (tricaprilato/caprato de glicerilo, de la empresa Abitec, Columbus, OH), Crodamol® GTC/C (triglicétido de cadena media, de la empresa Croda, Cowick Hall, Reino Unido) o Labrafac CC (triglicéridos de cadena media, de la empresa Gattefosse), Captex® 500P triacetato de glicerilo, es decir, triacetina, de la empresa Abitec), Caprnul® MCM (mono- y diglicéridos de cadena media, de la empresa Abitec), Migyol 812 (triglicérido caprílico/cáprico, de la empresa Condea, Cranford, NJ), Migyol® 829 (triglicérido caprílico/cáprico/succínico, de la empresa Condea), Migyol 840 (dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, de la empresa Condea), Labrafil® M1944CS (oleil-macrogol-6 glicéridos, de la empresa Gattefosse), Peceol® (monooleato de glicerilo, de la empresa Gattefosse) y Maisine® 35-1 (monooleato de glicerilo, de la empresa Gattefosse). De interés particular son los aceites de triglicéridos de cadena media (aproximadamente C₈ a C₁₀). Estos disolventes constituyen frecuentemente la parte predominante de la composición, es decir, más de aproximadamente 50%, habitualmente más de aproximadamente 80%, por ejemplo aproximadamente 95%, 97% ó 99%. Pueden ser incluidos también otros excipientes, diluyentes o vehículos con los disolventes principalmente como agentes para enmascarar sabores, agentes para el paladar y

aromáticos, antioxidantes, estabilizantes, modificadores de la textura y la viscosidad, solubilizantes y similares.

Las suspensiones, además de los compuestos de la presente invención o la combinación, pueden comprender adicionalmente excipientes, diluyentes o vehículos como agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno-sorbitol y sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Las composiciones para una administración rectal o vaginal comprenden preferentemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando un compuesto de la presente invención o una combinación con excipientes, diluyentes o vehículos no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente ordinaria, pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal liberando así el (o los) componente(s) activo(s).

Las formas de dosificación para una administración tópica de los compuestos de la presente invención o combinaciones incluyen ungüentos, cremas, lociones, polvos y pulverizaciones. Los fármacos son mezclados con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y cualesquiera conservantes, tampones o propelentes que puedan ser necesarios o deseados.

Para cualquiera de los presentes compuestos que sean escasamente solubles en agua, por ejemplo, menos de aproximadamente 1 µg/ml, las composiciones líquidas en disolventes solubilizantes no acuosos como los aceites de triglicéridos de cadena media anteriormente expuestos son una forma de dosificación preferida. Las dispersiones amorfas sólidas, incluidas las dispersiones formadas mediante un procedimiento de secado por aspersión, son también una forma de dosificación preferida para compuestos escasamente

dosificación preferida para compuestos escasamente solubles de la invención. Por una "dispersión amorfa sólida" se quiere indicar un material sólido en el que al menos una parte del compuesto escasamente soluble está en la forma amorfa y dispersada en un polímero soluble en agua. Por "amorfo" se quiere indicar que el compuesto escasamente soluble no es cristalino. Por "cristalino" se quiere indicar que el compuesto exhibe un orden de amplia gama en tres dimensiones de al menos 100 unidades repetidas en cada dimensión. Por tanto, el término "amorfo" está destinado a incluir no solamente un material que no tiene esencialmente ningún orden, sino también un material que puede tener algún pequeño grado de orden, pero el orden es en menos de tres dimensiones y/o es solamente sobre distancias cortas. El material amorfo puede ser caracterizado por técnicas conocidas en el estado de la técnica como cristalografía de difracción de rayos X en polvo (PXRD), RMN en estado sólido o técnicas térmicas como calorimetría de exploración diferencial (DSC).

Preferentemente, al menos una parte principal (es decir, al menos aproximadamente 60% en peso) del compuesto escasamente soluble en la dispersión amorfa sólida es amorfa. El compuesto puede existir en la dispersión amorfa sólida en dominios o zonas amorfas relativamente puros, como una solución sólida del compuesto homogéneamente distribuida por el polímero o cualquier combinación de estos estados o los estados que se sitúen de forma intermedia entre ellos. Preferentemente, la dispersión amorfa sólida es sustancialmente homogénea de forma que el compuesto amorfo esté dispersado tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción del compuesto que está presente en dominios o zonas amorfas relativamente puros en la dispersión amorfa sólida es relativamente pequeño, del orden de menos de aproximadamente

20% en peso y preferentemente menos de aproximadamente 10% en peso de la cantidad total de fármaco.

Los polímeros solubles en agua adecuados para ser usados en las dispersiones amorfas sólidas deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionen químicamente con el compuesto escasamente soluble de una manera adversa, son farmacéuticamente aceptables y tienen al menos alguna solubilidad en una solución acuosa a pHs fisiológicamente relevantes (Por ejemplo, 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y debe tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml sobre al menos una parte del intervalo de pH de 1-8.

Los polímeros solubles en agua adecuados para ser usados con la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De estos, son preferidos los polímeros ionizables y celulósicos, y son más preferidos los polímeros celulósicos.

Ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen acetato-succinato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCAS), hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa (HPMCP), carboxi-metil-etil-celulosa (CMED), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil-celulosa (HPC), metil-celulosa (MC), copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (PEO/PPO, también conocidos como poloxámeros) y sus mezclas. Los polímeros especialmente preferidos incluyen HPMCAS, HPMC, HPMCP, CMEC, CAP, CAT, PVP, poloxámeros y sus mezclas. El más preferido es HPMCAS. Véase la publicación de solicitud de patente europea nº 0.901.786 A2, cuya descripción se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

Las dispersiones amorfas sólidas pueden ser preparadas según cualquier procedimiento para formar dispersiones

amorfos sólidos que de lugar a que al menos una parte principal (al menos 60%) del compuesto escasamente soluble esté en el estado amorfo. Estos procedimientos incluyen procedimientos mecánicos, térmicos y de disolventes. Ejemplos de procedimientos mecánicos incluyen trituración y extrusión; procedimientos en estado fundido que incluyen fusión a temperatura elevada, fusión modificada por disolventes y procedimientos de espesamiento en estado fundido; y procedimientos de disolventes que incluyen precipitación sin disolventes, revestimientos por pulverización y secado por aspersión. Véanse, por ejemplo, las siguientes patentes de EE.UU., cuyas descripciones pertinentes se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva: n° 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones por procedimientos de extrusión; n° 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procedimientos de trituración; y n° 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones mediante procedimientos de espesamiento en estado fundido. En un procedimiento preferido, la dispersión amorfa sólida se forma mediante secados por aspersión, como se describe en la publicación de la solicitud de patente europea n° 0.901.786 A2. En este procedimiento, el compuesto y el polímero se disuelven en un disolvente, como acetona o metanol, y el disolvente es seguidamente separado de forma rápida de la solución mediante secado por aspersión para formar la dispersión amorfa sólida. Las dispersiones amorfas sólidas pueden ser preparadas para contener hasta aproximadamente 99% en peso del compuesto, por ejemplo, 1% en peso, 5% en peso, 10% en peso, 25% en peso, 50% en peso, 75% en peso, 95% en peso o 98% en peso en la medida deseada.

La dispersión sólida puede ser usada como la forma de dosificación por sí misma o puede servir como un producto de uso de fabricación (MUP) en la preparación de otras formas de dosificación como cápsulas, comprimidos, soluciones

o suspensiones. Un ejemplo de una suspensión acuosa es una suspensión acuosa de una dispersión secada por aspersión 1:1 (p/p) de compuesto/HPMCAS-HF que contiene 2,5 mg/ml de compuesto en polisorbato-80 al 2%. Las dispersiones sólidas
5 para ser usadas en un comprimido o cápsula se mezclarán generalmente con otros excipientes o adyuvantes que se encuentran normalmente en estas formas de dosificación. Por ejemplo, un ejemplo de material de carga para cápsulas contiene una dispersión secada por aspersión (60%) 2:1 (p/p)
10 de compuesto/HPMCAS-MF, lactosa (flujo rápido) (15%), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®-102) (15,8%), almidón de sodio (7%), lauril-sulfato de sodio (2%) y estearato de magnesio (1%).

Los polímeros de HPMCAS están disponibles en calidades
15 baja, media y elevada como Agoat(R)-LF, Agoat(R)-MF y Agoat(R)-HF respectivamente, de la empresa Shin-Etsu Chemical Co., LTD, Tokio, Japón. Generalmente son preferidas las calidades superiores de MF y HF.

La composición farmacéutica para la aplicación puede
20 ser envasada en una diversidad de formas dependiendo del método usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien co-
25 nocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales como botellas (de plástico y vidrio), bolsitas, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir también un ensamblaje a prueba de niños para evitar un acceso indiscreto al contenido del
30 envase. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

Uso en medicina veterinaria

Los siguientes párrafos describen ejemplos de formulaciones, dosificaciones, etc. útiles para animales no humanos. La administración de los compuestos de la presente invención y las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes anti-obesidad se puede efectuar por vía oral o no oral.

Una cantidad de un compuesto de la presente invención o una combinación de un compuesto de la presente invención con un agente anti-obesidad es administrada de forma que se reciba una dosis eficaz. Generalmente, la dosis diaria que es administrada por vía oral a un animal es entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/kg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg, o aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg o aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal.

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) puede ser portado en el agua de bebida de forma que se ingiera una dosificación terapéutica del compuesto con el suministro diario de agua. El compuesto puede ser directamente medido en el agua de bebida, preferentemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (como una solución acuosa de una sal soluble en agua).

Convenientemente, un compuesto de la presente invención (o combinación) puede ser añadido también directamente a los alimentos, como tales o en la forma de un complemento alimenticio para animales, también denominado mezcla previa o concentrado. Una mezcla previa o concentrado del compuesto en un excipiente, diluyente o vehículo es más comúnmente empleada para la inclusión del agente en los alimentos. Los excipientes, diluyentes o vehículos adecuados son líquidos o sólidos, en la medida deseada, como agua, diversas comi-

das como comida de alfalfa, comida de soja, comida de aceite de semilla de algodón, comilla de aceite de linaza, comida de mazorca de maíz y comida de maíz, melazas, urea, comida de huesos y mezclas minerales, como se emplean comúnmente en los alimentos para aves de corral. Un excipiente, diluyente o vehículo particularmente eficaz es el propio alimento respectivo del animal; es decir, una pequeña parte de estos alimentos. El vehículo facilita una distribución uniforme del compuesto en los alimentos acabados con el que se combina la mezcla previa. Preferentemente, el compuesto es mezclado a fondo en la mezcla previa y posteriormente con los alimentos. A este respecto, el compuesto puede ser dispersado o disuelto en un vehículo aceitoso adecuado como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y seguidamente combinado con el vehículo. Se apreciará que las proporciones de compuesto en el concentrado son susceptibles de una amplia variación ya que la cantidad del compuesto en los alimentos acabados puede ser ajustada combinando la proporción adecuada de mezcla previa con los alimentos para obtener un nivel deseado de compuesto.

Pueden ser combinados concentrados de potencia elevada por el fabricante de alimentos con un vehículo proteico como comida de aceite de soja y otras comidas, como se describió anteriormente, para producir complementos concentrados, que son adecuados para alimentar directamente los animales. En estos casos, se permite que los animales consuman la dieta habitual. Alternativamente, estos complementos concentrados pueden ser añadidos directamente a los alimentos para producir un alimento acabado nutritivamente equilibrado, que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las mezclas son combinadas a fondo mediante procedimientos estándar, como en un mezclador de doble envoltura, para asegurar la homogeneidad.

Si el complemento es usado como un recubrimiento superior para los alimentos, esto ayuda igualmente a asegurar una uniformidad de distribución del compuesto a través de la parte superior del alimento recubierto.

5 El agua de bebida y los alimentos eficaces para aumentar el depósito de carne magra y para mejorar la relación de carne magra a grasas se preparan generalmente mezclando un compuesto de la presente invención con una cantidad suficiente de alimentos para animales, para proporcionar de
10 aproximadamente 10^{-3} a aproximadamente 500 ppm del compuesto en los alimentos o el agua.

Los alimentos medicados preferidos para cerdos, ganado, ovejas y cabras contienen generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos de un compuesto de la
15 presente invención (o combinación) por tonelada de alimentos, y la cantidad óptima para estos animales es de forma habitual de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 gramos por tonelada de alimentos.

Los alimentos preferidos para aves de corral y mascotas domésticas de forma habitual contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 gramos y de forma preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 gramos de un
20 compuesto de la presente invención (o combinación) por tonelada de alimentos.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a un animal por vía parenteral. Los granulados o soluciones o suspensiones inyectables estándar son útiles para una administración parenteral. En general, la administración parenteral incluye la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención (o combinación)
30 para proporcionar al animal aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg/día de peso corporal del fármaco. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, ganado, ovejas, cabras y mascotas domésticas está en el in-

tervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg/día de peso corporal de fármaco.

Los compuestos de la presente invención (o combinación) pueden ser preparados en la forma de un granulado y ser administrados en forma de un implante, habitualmente bajo la piel de la cabeza o la oreja del animal en el que se busca un aumento del depósito de carne magra y una mejora de la relación de carne magra a grasas.

Los granulados que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, composición farmacéutica o combinación pueden ser preparados mezclando un compuesto de la presente invención o combinación con un diluyente como carbowax, cera de carnauba y similares, y un lubricante, como estearato de magnesio o calcio, que puede ser añadido para mejorar el procedimiento de granulación.

Naturalmente, se reconoce que pueden ser administrados más de un sedimento a un animal para conseguir el nivel de dosis deseado que proporcionará el aumento de depósito de carne magra y la mejora en la relación de carne magra a grasas deseada. Además de ello, se pueden preparar implantes periódicamente durante el período de tratamiento del animal con el fin de mantener el nivel de fármaco apropiado en el cuerpo del animal.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también por vía oral a animales no humanos, por ejemplo animales de compañía como perros, gatos y caballos, y animales fuentes de alimentos, en las mismas formas de dosificación que las usadas para seres humanos, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones, pastas, polvos, etc.

Las formulaciones de pastas pueden ser preparadas dispersando el fármaco en un aceite farmacéuticamente aceptable como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares.

La presente invención tiene diversas características veterinarias ventajosas. Para el propietario de mascotas o veterinario que desea aumentar la carne magra y/o suprimir la grasa indeseada de los animales domésticos, la presente invención proporciona un medio mediante el cual se puede realizar esto. Para los criadores de aves de corral, terneras y cerdos, la utilización del método de la presente invención produce animales más magros que dan lugar a precios de venta más elevados en la industria cárnica.

Las realizaciones de la presente invención son ilustradas por medio de los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que las realizaciones de la invención no están limitadas a los detalles específicos de estos ejemplos, ya que se conocerán otras variaciones de la misma, o serán evidentes teniendo en cuenta la presente descripción, para un experto ordinario en la técnica.

Ejemplos

Salvo que se especifique otra cosa, los materiales de partida generalmente están disponibles en fuentes comerciales como las empresas Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Inglaterra), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra) o pueden ser preparados usando métodos conocidos por los expertos medios en la técnica a partir de materiales fácilmente disponibles.

Procedimientos experimentales generales

Se registraron espectros RMN en un dispositivo Varian Unity® 400 (disponible en la empresa Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 y 500 MHz H^1 , respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón con relación al disolvente residual como una referencia interna. Las formas de los picos se indican como

sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete ancho; v br s, singlete muy ancho, br m, multiplete ancho. En algunos casos solamente se proporcionan los picos representativos de ^1H RMN.

5 Los espectros de masas se registraron mediante un análisis de flujo directo usando modos de exploración por ionización química a presión atmosférica (APCI) positiva y negativa. Se usó un espectrómetro de masas ZMD modelo AP-
10 CI/MS Waters equipado con un sistema de manejo de líquidos Gilson 215 para llevar a cabo los experimentos.

El análisis por espectrometría de masas se obtuvo también por medio de un método gradiente de RP-HPLC para separación cromatográfica. La identificación de pesos moleculares se registró por medio de modos de exploración por ionización por electropulverización (ESI) positiva y negativa.
15 Se usó un espectrómetro de masas modelo ZMD o LCZ Water/Micromass ESI/MS (Waters Corp., Milford, MA) equipado con un sistema de manejo de líquidos Gilson 215 (Gilson, Inc., Middleton, WI) y se usó un dispositivo HP 1100 DAD
20 (Hewlett Packard) para llevar a cabo los experimentos.

Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la relación de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $\text{Cl}^{35}/\text{Cl}^{37}$ y 1:1 para iones que contienen $\text{Br}^{79}/\text{Br}^{81}$) y solamente se proporciona el ion de masa inferior. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer® 241 (disponible en la empresa PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D de sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se expresan como sigue $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$) y disolvente.
25
30

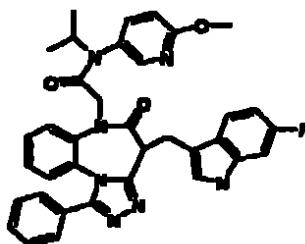
Se realizó una cromatografía de columna con gel de sílice Baker® (40 μm , J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice Silica Gel 50 (EM Sciences®, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio, en columnas Biotage (Biotage, Inc.,

Charlottesville, EE.UU.) o usando un sistema de separación Combinflash sometido a baja presión de hidrógeno. La cromatografía radial se realizó usando un dispositivo Chromatron® (Harrison Research). Las purificaciones seleccionadas se realizaron usando cromatografía líquida de preparación Shimadzu. Las separaciones quirales se realizaron usando una columna Chiralpak AD, (S,S)-Whelk-O 1 o Chiralcel OD. Las referencias a "enantiómero 1" o "enantiómero 2" se refieren meramente al orden en que se eluyen los compuestos desde la columna.

En la exposición que sigue, se emplearon ciertas abreviaturas y acrónimos comunes que incluyen: AcOH (ácido acético), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), Et₂O (dietil-éter), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), Et₃N (triethylamina), KHMDS (hexametildisilazano de potasio), MeOH (metanol), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro de sodio), NaHMDS (hexametildisilazano de sodio), TFA (ácido trifluoroacético) y THF (tetrahydrofurano).

Ejemplo 1(A)

Preparación de 2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Etapas A: 2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetileno-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

A una solución de N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida (Preparación 11) (150 mg, 0,311 mmol) y 6-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (61 mg,

14x 146

0,373 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió piperidina (100 µl). El recipiente de la reacción estaba equipado con un separador Dean-Stark que contenía tolueno y tamices moleculares 4A y se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolvente (10% de EtOAc en hexanos a 100% de EtOAc) para proporcionar 158 mg de 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. MS 628,3 (M+1), 626,2 (M-1).

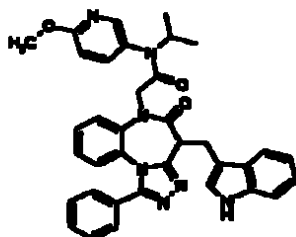
15 Etapas B: (2-[4-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida)

A una solución de 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (158 mg, 0,252 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió formiato de amonio (463 mg, 7,34 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (112 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La suspensión se filtró en caliente, se aclaró con 10% de MeOH en CH₂Cl₂ (3x) y con CH₂Cl₂ (3x). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente disolvente (2% de MeOH en CH₂Cl₂ a 8% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir 110 mg de 2-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,39-7,62 (m, 9H) 7,15 (m, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (t,

1H), 3,77 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 1,01 (m, 6H); MS 630 (M+1), 628,5 (M-1)

Ejemplo 1(B)

Preparación de (-) 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Etapa A: 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida (Preparación 11) (293 mg, 0,608 mmol) con 1H-indol-3-carbaldehído (106 mg, 0,729 mmol). Una purificación por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente disolvente (2% de MeOH en CH₂Cl₂ a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) produjo 286 mg de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,25 (s) y 7,90 (s, total 1H), 8,16 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,37-7,53 (m, 6H), 7,07-7,17 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,96 (m, 4'H), 1,10 (m, 6H); MS 610,8 (M+1), 608,5 (M-1).

Etapa B: 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-

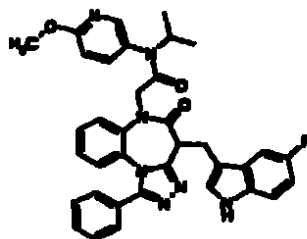
1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il}-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (276 mg, 0,453 mmol) y se purificó por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente disolvente (CH₂Cl₂ a 5% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir 86 mg de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida en forma de una mezcla racémica. H¹ RMN (CD₃OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 6H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 1,01 (m, 6H); MS 612,2 (M+1), 610,5 (M-1).

Etapas C: (-) 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida, enantiómero 1

El producto racémico de la Etapa B, 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (217 mg, 0,355 mmol), se separó en sus enantiómeros por cromatografía a presión elevada usando una columna Chiralpak AD (5 cm x 50 cm), eluyendo con heptano en EtOH (75:12), usando un caudal de 85 ml/minuto para proporcionar el enantiómero 1 que tenía un tiempo de retención de 7,04 minutos. El enantiómero se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 85 mg de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (enantiómero 1). H¹ RMN (CD₃OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 6H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (t, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 1,01 (m, 6H); MS 612,9 (M+1), 610,5 (M-1); [α]_D²¹ -79,6 (c 0,325, etanol).

Ejemplo 1(C)

Preparación de 2-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



5

Etapa A: 2-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida (Preparación 11) (120 mg, 0,207 mmol) con 5-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (48 mg, 0,248 mmol). Una purificación por cromatografía a presión
15 media eluyendo con un gradiente de disolventes (1% de MeOH en CH₂Cl₂ a 7% de MeOH en CH₂Cl₂) produjo 85 mg de 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. MS 628,8 (M+1), 626,4 (M-1).
20

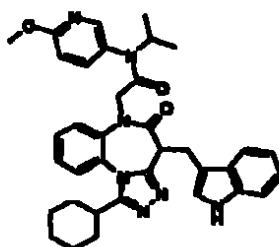
Etapa B: 2-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

25 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo y se purificó 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (85 mg, 0,135 mmol) por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (2% de MeOH en CH₂Cl₂ a 9% de MeOH en CH₂Cl₂) para producir 42 mg de 2-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-
30

fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-
N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN
(CD_3OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,38-7,65 (m, 8H), 7,19 (m, 3H),
7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,76 (t, 1H), 4,80 (m, 1H),
5 4,50 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (t, 1H), 3,74
(m, 1H), 3,64 (m, 1H), 1,01 (m, 6H); MS 630,4 (M+1), 628,5 (M-1).

Ejemplo 1(D)

Preparación de 2-[1-Ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-
5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-
10 N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Etapa A: 2-[1-Ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-
oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-
isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

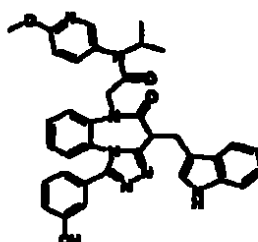
15 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo
1(A), Etapa A, se condensó 2-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-
isopropil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-acetamida (Preparación
8(A)) (90 mg, 0,184 mmol) con 1-indol-3-carbaldehído (32
20 mg, 0,221 mmol). Una purificación por cromatografía a pre-
sión media eluyendo con un gradiente de disolventes (10% de
EtOAc en hexanos a 100% de EtOAc) produjo 72,5 mg de 2-[1-
ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-
25 metoxipiridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN ($CDCl_3$) δ 8,63 (s,
1H), 8,16 (m, 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 7,45-7,76 (m, 2H),
7,12-7,44 (m, 6H), 6,83 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,11-4,35
(m, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,84 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,25
(m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,70 (m, 6H), 1,35 (m, 3H), 1,15 (m,
30 6H); MS 616,4 (M+1), 614,3 (M-1).

Etapa B: 2-[1-Ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo 2-[1-ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (72,5 mg, 0,118 mmol). Una purificación por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (10% de EtOAc en hexanos a 100% de EtOAc) proporcionó 19,7 mg de 2-[1-ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN (CDCl₃) δ 8,21 (t, 1H), 7,02-8,09 (m, 10H), 6,84 (cid, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,18 (t, 1H), 3,56-3,96 (m, 5H), 2,79 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (m, 7H), 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 1,05 (m, 6H); MS 618,7 (M+1).

Ejemplo 1(E)

Preparación de 2-[1-(3-Hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Etapa A: 2-[1-(3-Benciloxi-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A se condensó 2-[1-(3-benciloxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-

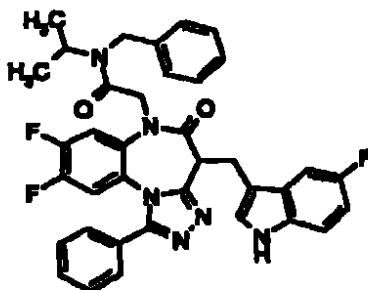
isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida . (Preparación
6) (129 mg, 0,219 mmol) con 1H-indol-3-carbaldehído (70
mg, 0,48 mmol). Una purificación por cromatografía a pre-
sión media eluyendo con un gradiente de disolventes (10% de
5 EtOAc en hexanos a 100% de EtOAc) produjo 60 mg de 2-[1-(3-
benciloxi-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-
isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN
(CD_3OD) δ 8,13 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,23-7,48 (m, 13H),
10 7,13 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 4,85 (m, 1H),
4,63 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (d,
1H), 0,90-1,05 (m, 6H); MS 716,5 (M+1), 714,6 (M-1).

Etapa B: 2-[1-(3-Hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-
15 benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-
acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo
1(A), Etapa B, se redujo 2-[1-(3-benciloxifenil)-4-(1H-
indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-
20 benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-
acetamida (60 mg, 0,084 mmol) y se desprotegió durante 48
horas. Una purificación por cromatografía a presión media
eluyendo con un gradiente de disolventes (10% de EtOAc en
hexanos a 100% de EtOAc) proporcionó 39,5 mg de 2-[1-(3-
25 hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-
2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-
metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN (CD_3OD) δ 8,15 (d,
2H), 7,63 (s, 1H), 6,91-7,44 (m, 14H), 4,80-5,05 (m, 2H),
4,10-4,60 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,40-3,90 (m, 1H), 1,13
30 (m, 6H); MS 627 (M+1), 625 (M-1).

Ejemplo 1(F)

Preparación de N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-
1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3, 6,10b-
tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



Etapa A: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida (Preparación 9) (100 mg, 0,198 mmol) con 5-fluoro-1H-indol-3-carbaldehído (38,8 mg, 0,238 mmol). Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con 50% de EtOAc en CH₂Cl₂ proporcionó 91,5 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. H¹ RMN (CDCl₃) 15 δ 7,92 (d, 1H), 7,10-7,67 (m, 13H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,37-4,97 (m, 5H), 4,20 (m, 1H), 1,20 (m, 6H); MS 647,4 (M+1), 645,3 (M-1).

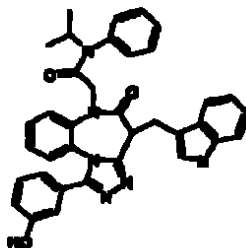
Etapa B: N-Bencil-2-(8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (91,5 mg, 0,140 mmol) para producir 77,2 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. H¹ RMN (CDCl₃) 25 δ 8,04 (d, 1H), 7,16-7,60 (m, 13H), 6,85 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,34-4,90

(m, 5H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,13 (m, 3H); MS 649,5 (M+1), 647,5 (M-1).

Ejemplo 1(G)

Preparación de 2-[1-(3-Hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



Etapa A: 2-[1-(3-Hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó 2-[1-(3-hidroxifenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 12) (244 mg, 0,522 mmol) durante 48 horas con 1H-indol-3-carbaldehído (105 mg, 0,723 mmol). Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc a 10% de MeOH en EtOAc) produjo 177,9 mg de 2-[1-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,23 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,90-7,63 (m, 16H), 4,95 (m, 1H), 3,68-4,50 (m, 3H), 1,11 (m, 6H); MS 595,3 (M+1), 593,3 (M-1).

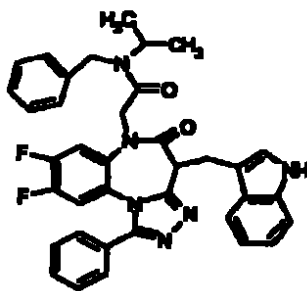
Etapa B: 2-[1-(3-Hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo 2-[1-(3-hidroxifenil)-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (177,9

mg, 0,299 mmol) durante 20 horas y se purificó mediante cromatografía a presión media de fase inversa (C-18) eluyendo con un gradiente de disolventes (15% de ácido fórmico al 0,1%/CH₃CN en ácido fórmico al 0,1%/agua a 100% de ácido fórmico al 0,1%/CH₃CN) para producir 77 mg de 2-[1-(3-hidroxi-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-feril-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,53 (m, 7H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (t, 3H), 6,90-7,03 (m, 5H), 4,82 (m, 2H), 4,45 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 1,04 (m, 6H); MS 597,4 (M+1), 595,5 (M-1).

Ejemplo 1(H)

Preparación de N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



Etapa A: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida (Preparación 9) (200 mg, 0,399 mmol) durante 24 horas con 1H-indol-3-carbaldehído (70 mg, 0,479 mmol). Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (CH₂Cl₂ a 20% de acetona en CH₂Cl₂) proporcionó 190 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-

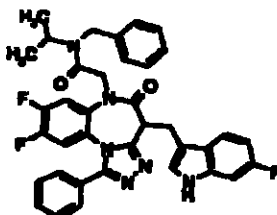
4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropilacetamida. MS 629,3 (M+1), 627,3 (M-1).

Etapa B: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (185 mg, 0,294 mmol) durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía preparativa eluyendo con 5% de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó 35 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. ¹H RMN (CD₂Cl₂) δ 8,30 (d, 1H), 6,98-7,64 (m, 15H), 6,68 (q, 1H), 4,06-4,90 (m, 5H), 3,73-3,89 (m, 3H), 1,08-1,28 (m, 6H); MS 631,3 (M+1), 629,3 (M-1)

Ejemplo 1(I)

Preparación de N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



Etapa A: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

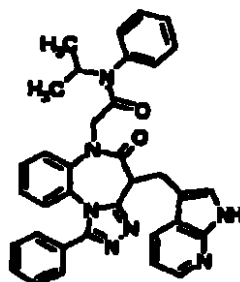
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida (Preparación 9) (50 mg, 0,099 mmol) con 6-fluorindol-3-carboxaldehído (19,4 mg, 0,119 mmol). Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con 50% de EtOAc en CH₂Cl₂ produjo 23,5 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,27-7,49 (m, 9H), 6,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,35-5,0 (m, 5H), 4,20 (m, 1H), 1,23 (m, 6H); MS 647,3 (M+1), 645,3 (M-1).

Etapa B: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (23 mg, 0,035 mmol) a 80°C durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 22,7 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,40 (s) y 8,28 (s, total 1H), 7,10-7,60 (m, 12H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,31-4,95 (m, 5H), 3,61-3,93 (m, 3H), 1,07-1,30 (m, 6H); MS 649,5 (M+1), 647,5 (M-1).

Ejemplo 1(J)

Preparación de N-Isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-fenil-acetamida



5 Etapa A: N-isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-fenil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida (Preparación 7(A)) (500 mg, 1,10 mmol) con 1H-pirrolo[2,3-b]piridino-3-carbaldehído (160 mg, 1,16 mmol) en piridina (5 ml). Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (5% de acetona en CH₂Cl₂ a 50% de acetona en CH₂Cl₂ a 10% de MeOH en CH₂Cl₂) produjo 300 mg de N-isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-fenil-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,31 (d, 1H), 8,05 (d) y 7,96 (d, total 1H), 7,71 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,33-7,51 (m, 9H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,50 (d) y 4,30 (d, total 1H), 4,15 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 1,14 (m, 6H); MS 580,6 (M+1).

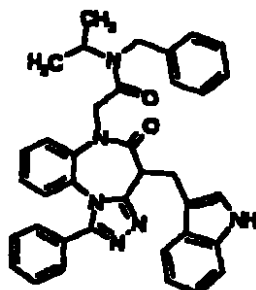
25 Etapa B: N-Isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il-N-fenil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo N-isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetileno)-4,5-dihidro-

2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-fenil-acetamida (300 mg, 0,518 mmol) a 60°C durante 6,5 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución orgánica se lavó con agua (1x). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Una purificación usando cromatografía a presión elevada de fase inversa (C-18) eluyendo con un gradiente de disolvente durante 6 minutos (35% de NH₄OH al 0,1%/CH₃CN en NH₄OH al 0,1%/H₂O al 100% de NH₄OH al 0,1%/CH₃CN) proporcionó 100 mg de N-isopropil-2-[5-oxo-1-fenil-4-(1H-pirrol-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,32-7,48 (m, 9H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,70 (t, 1H), 1,09 (m, 6H); MS 582,6 (M+1), 580,5 (M-1).

Ejemplo 1(K)

Preparación de (-)-N-Bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida, enantiómero 1



Etapa A: N-Bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa A, se condensó N-bencil-N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida (Preparación 10) (13,9 g, 29,8 mmol) con 1H-

indol-3-carbaldehído (5,2 g, 35,8 mmol) durante 48 horas. Los elementos volátiles se concentraron a vacío para proporcionar 18,5 g de N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-

5 benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. H^1 RMN ($CDCl_3$) δ 8,01 (d, 1H), 7,67-7,50 (m, 4H), 7,43-7,11 (m, 12H), 6,99 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,71-4,49 (m, 4H), 4,23 (m, 1H), 1,20 (m, 6H); MS 593,3 (M+1).

10 Etapa B: N-Bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-
15 benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (18,5 g, 31,2 mmol) a 60°C durante 24 horas. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró
20 a vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se agitó a 60°C durante 24 h. Los sólidos se filtraron para proporcionar 12,4 g de N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida en forma de una mezcla racémica. H^1
25 RMN ($CDCl_3$) δ 8,02 (d, 1H), 7,57 (d, 3H), 7,46-7,23 (m, 8H), 7,17-7,01 (m, 6H), 6,83 (dd, 1H), 4,96-4,40 (m, 5H), 4,17-3,89 (m, 2H), 3,80 (m) y 3,72 (m, total 1H), 1,20 (dd, 3H), 1,13 (dd, 3H); MS 595,3 (M+1).

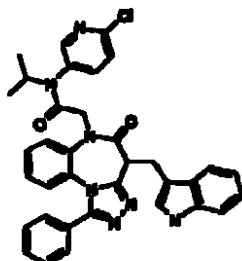
30 Etapa C: (-)-N-Bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida, enantiómero 1

El producto racémico de la Etapa B, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (13,56

g, 22,8 mmol), se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía a presión elevada usando una columna (S,S-Whelk-O 1 (5 cm x 25 cm), eluyendo con heptano en EtOH (60:40), usando un caudal de 140 ml/minuto para proporcionar el enantiómero 1 que tenía un tiempo de retención de 17 minutos. El enantiómero activo (enantiómero 1) se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x) y salmuera (1x). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 6,4 g de (-)-N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (enantiómero 1). Una mezcla del sólido (6,4 g, 10,77 mmol) en EtOH (250 ml) se calentó a 45°C durante 96 horas, se enfrió lentamente a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró y se lavó con una cantidad mínima de EtOH para proporcionar 5 g de (-)-N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (enantiómero 1) (enantiómero 1) cristalina, p.f. 244-245°C. H¹ RMN (DMSO-d₆) δ 10,79-10,77 (d, 1H), 7,76-7,74 (d, 1H), 7,56-7,24 (m, 7H), 7,20-7,12 (m, 5H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 5,20 (m, 0,5H), 4,95 to 4,83 (m, 1H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,47 (m, 0,5H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 1,12-1,10 (d, 1,7H), 1,00-0,99 (d, 1,7H), 0,94-0,92 (d, 2,6H); [α]_D²⁰ -49,3(c 1, etanol).

Ejemplo 2 (A)

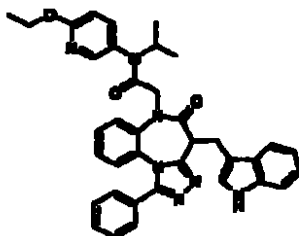
Preparación de N-(6-Cloro-piridin-3il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



A una solución de ácido [4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético (Preparación 15) (30 mg, 0,06 mmol) y (6-cloro-piridin-3-il)-isopropil-amina (Preparación 2(A)) (10,1 g, 0,06 mmol) en benceno (2 ml) se añadió PCl₃ (2,0 M en CH₂Cl₂, 0,1 ml, 0,198 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂. La solución orgánica se lavó consecutivamente con NaHCO₃ acuoso (1x), agua (1x), HCl 1N (1x) y agua (1x). La solución orgánica se secó (MgSO₄) y los elementos volátiles se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía a presión media eluyendo con 10% de EtOH en CH₂Cl₂ para proporcionar 5 mg de N-(6-cloro-piridin-3-il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. H¹ RMN (CDCl₃) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76-7,29 (m, 11H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 5,04-4,87 (m, 1H), 4,45-4,15 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 0,06 (s, 6H); MS 616,6 (M+1), 614,5 (M-1).

Ejemplo 2(B)

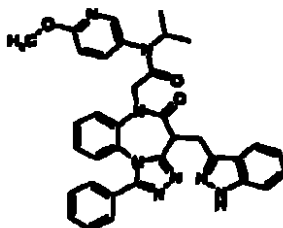
Preparación de N-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 2(A), se hizo reaccionar [4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético (Preparación 15) con (6-etoxi-piridin-3-il)-isopropil-amina (Preparación 2(B)) (117 mg, 0,65 mmol) y PCl_3 en dicloroetano a 100°C . Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (5% de NH_4OH al 0,5%/MeOH en CH_2Cl_2 a 10% de NH_4OH al 0,5%/MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 85,1 mg de N-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropilacetamida. ^1RMN (CD_3OD) δ 8,05 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,38-7,52 (m, 6H), 7,24 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,89 (ni, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 1,38 (t, 3H), 0,99 (m, 6H); MS 626,7 (M+1), 624,6 (M-1).

Ejemplo 3(A)

Preparación de 2-[4-(1H-Indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Etapa A: Éster terc-butílico de ácido 3-(6-[[isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbamoil]-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,1,0b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil)-indazol-1-carboxílico

A una solución de N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida (Preparación 11) (520 mg, 1,079 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite, 50 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 0°C du-

165 ~~164~~

rante 45 minutos y se añadió éster terc-butílico de ácido 3-bromometil-indazol-1-carboxílico (423 mg, 1,36 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se diluyó con salmuera. La solución acuosa se lavó con EtOAc (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar éster terc-butílico de ácido 3-(6-[[isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbamoil]-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil)-indazol-1-carboxílico. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,05 (d, 1H), 6,80-7,75 (m, 15H), 4,75 (m) y 4,60 (t, total 3H), 3,85-4,20 (m, 6H), 1,65 (m, 9H), 0,98 (m, 6H); MS 713,6 (M+1), 711,5 (M-1).

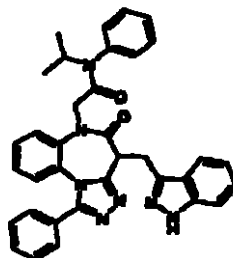
Etapas B: 2-[4-(1H-Indazol-3-ilmetil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

El producto de la Etapa A, éster terc-butílico de ácido 3-(6-[[isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-carbamoil]-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil)-indazol-1-carboxílico, se disolvió en CH₂Cl₂ (8 ml) y se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (1% de MeOH en EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc) proporcionó 172 mg de 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,39 (q, 3H), 7,31 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,41 (t, 1H), 3,99-4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 0,95 (m, 6H); MS 613,8 (M+1), 611,5 (m-1).

Ejemplo 3(B)

166

Preparación de 2-[4-(1H-Indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-, tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



5 Etapa A: Éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(Isopropoil-fenil-carbamoil)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 3(A), Etapa A, se alquiló N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]a zulen-6-il)-N-fenil-acetamida (Preparación 7(A)) (411,7 mg, 0,9118 mmol) con éster terc-butílico de ácido 3-bromometil-indazol-1-carboxílico (309 mg, 0,993 mmol). Una purificación mediante
15 cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc) proporcionó 391,9 mg de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(isopropil-fenil-carbamoil)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico.
20 ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,99 (m, 2H), 7,22-7,66 (m, 15H), 7,01 (dd, 1H), 4,53-4,81 (m, 3H), 3,88-4,21 (m, 3H), 1,65 (m, 9H), 0,94 (m, 6H).

25 Etapa B: 2-[4-(1H-Indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(isopropil-fenil-carbamoil)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico (391,9 mg, 0,674 mmol) en dioxano (8
30 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (6 ml). La reacción se agi-

tó a temperatura ambiente durante 24 horas y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (EtOAc a 10% de MeOH en EtOAc) proporcionó 260,9 mg de 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenilacetamida en forma de una mezcla racémica. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,90 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,34-7,54 (m, 12H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,92-4,12 (m, 3H), 0,99 (m, 6H); MS 582,7 (M+1), 580,4 (M-1).

Preparación alternativa:

15 Etapas A: N-Isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro)-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N fenil-acetamida

A una solución de 1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-5-ona (Preparación 4(A)) (2,5 g, 9,05 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 0,36 g, 9,0 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La reacción se enfrió a -6°C y se añadió una solución de 2-bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 1(A)) (2,55 g, 9,95 mmol) en DMF (20 ml) a la mezcla de reacción gota a gota durante 0,5 horas, manteniendo la temperatura interna por debajo de -3°C. La mezcla de reacción se agitó durante 105 minutos por debajo de -3°C y se añadió salmuera (200 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta 1/3 de su volumen. Se añadieron lentamente hexanos hasta que se separó un sólido. El sólido blanco se recogió por filtración y se aclaró con éter y hexanos para proporcionar 2,96 g de N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-

benzo[e]azulen-6-il)-N-fenilacetamida. Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 3(B), Etapas A y B anteriores para proporcionar 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenilacetamida en forma de una mezcla racémica.

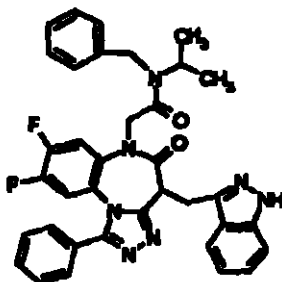
Ejemplo 3(C)

Preparación de (-) 2-[4-(1H-Indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida, enantiómero 2

Se separó 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Ejemplo 3(B)) racémica en forma de sus enantiómeros usando una columna Chiralcel OD (10 cm x 50 cm eluyendo con heptano/etanol (3:1) que contenía 0,05% de dietilamina, usando un caudal de 250 ml/minuto, para proporcionar (-) 2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (enantiómero 2) que tenía un tiempo de retención de 9,21 minutos. ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,94 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,34-7,47 (m, 10H), 7,10-7,22 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,41 (br d, 1H), 4,35 (t, 1H), 3,93-4,11 (m, 3H), 1,00 (m, 6H); MS 582,5 (M+1); $[\alpha]_D^{20}$ -109,6 (c 1,1, etanol).

Ejemplo 3(D)

Preparación de N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida



Etapa A: Éster terc-butílico de ácido 3-(6-[(Bencil-isopropil-carbamoyl)-metil]-8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil)-indazol-1-carboxílico

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(A), Etapa A, se alquiló N-bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida con éster terc-butílico de ácido 3-bromometil-indazol-1-carboxílico (136 mg, 0,439 mmol). La
10 reacción se diluyó con una solución tamponante a pH 6,8 y la solución acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera (4x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disol-
15 ventos (CH₂Cl₂ a 30% de MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 100 mg de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(bencil-isopropil-carbamoyl)-metil]-8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}indazol-1-carboxílico. MS 732,5 (M+1), 730,4 (M-1).

20 Etapa B: N-Bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

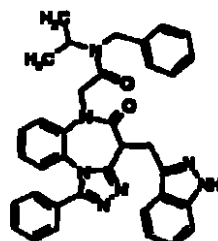
A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(bencil-isopropil-carbamoyl)metil]-8,9-difluoro-5-oxo-1-
25 fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico (100 mg, 0,137 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió HCl (4,0M en dioxano, 2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los componentes volátiles se concentraron a vacío y el re-
30 siduo se disolvió en CH₂Cl₂. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Una purificación mediante cromatografía preparativa eluyendo con 5% de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó
35 45 mg de N-bencil-2-[8,9-difluoro-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]-

azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,92 (m, 1H), 7,04-7,66 (m, 14H), 6,67 (s, 1H), 4,22-4,96 (m, 6H), 3,91-4,13 (m, 21-1), 1,01-1,22 (m, 6H); MS 632,3 (M+1), 630,2 (M-1).

5

Ejemplo 3(E)

Preparación de (-) N-Bencil-2-14-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida, enantiómero 2



10

Etapa A: Éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(Bencil-isopropil-carbamoyl)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}indazol-1-carboxílico

Si siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(A), Etapa A, se alquiló N-bencil-N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida con éster terc-butílico de ácido 3-bromometil-indazol-1-carboxílico (150 mg, 0,473 mmol). La reacción se diluyó con una solución tamponante a pH 6,8 y la solución acuosa se lavó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera (3x), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó (2x) mediante cromatografía preparativa eluyendo con 5% de acetona en CH_2Cl_2 seguido de cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (2% de acetona en CH_2Cl_2 a 14% de acetona en CH_2Cl_2) para proporcionar 19,1 mg de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(bencil-isopropil-carbamoyl)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 8,05 (m, 1H), 7,12-7,71 (m, 15H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,21

(d) y 4,90 (d, total 1H), 4,61-4,72 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,25-4,32 (m, 1H), 3,96-4,15 (m, 2H), 1,61 (d, 9H), 1,16 (dd, 3H), 1,04 (dd, 3H); MS 696,4 (M+1).

5 Etapa B: N-Bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(B), Etapa B, se desprotegió éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(bencil-isopropilcarbamoil)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-4-ilmetil}-indazol-1-carboxílico (19,1 mg, 0,274 mmol) con HCl (4,0M en dioxano, 0,8 ml) durante 24 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Una puri-
15 ficación mediante cromatografía preparativa eluyendo con 5% de MeOH en CH₂Cl₂ proporcionó 8,5 mg de N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida en forma de una mezcla racémica. H¹ RMN (CD₂Cl₂) δ 7,97 (t, 1H),
20 7,12-7,64 (m, 15H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,08 (d) y 4,81 (d, total 1H), 4,60-4,74 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 2H), 1,16 (dd, 3H), 1,05 (dd, 3H); MS 596,2 (M+1), 594,2 (M-1).

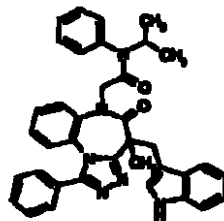
25 Etapa C: (-) N-Bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida, enantiómero 2

30 El producto racémico de la Etapa B, N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida (1,57 g, 2,64 mmol), se separó en forma de sus enantiómeros usando una columna Chiralcel OD (10 cm x 25 cm, eluyendo con 50% de EtOH en heptano, usando un caudal de 250 ml/minuto. El enantiómero que tenía un tiempo de retención de 17,396 minutos (enantiómero 2) se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución

orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso (1x) y salmuera (1x). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 660 mg de (-) N-bencil-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropilacetamida (enantiómero 2). ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,97 (t, 1H), 7,12-7,65 (m, 15H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,10 (d) y 4,82 (d, total 1H), 4,60-4,73 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 2H), 1,16 (dd, 3H), 1,05 (dd, 3H); MS 596,1 (M+1), 594,0 (M-1); $[\alpha]_D^{20}$ -145,3 (c 1,01, etanol).

Ejemplo 4

Preparación de 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetil-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-a cetamida



Etapas A: Éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(Isopropil-fenil-carbamoyl)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-bencil}azulen-4-ilmetil}indol-1-carboxílico

A una solución de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Ejemplo 6(A)) (250 mg, 0,431 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 0°C se añadió DMAP (5 mg, 0,0431 mmol) y una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (103 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La reacción se diluyó con agua y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (10% de acetona en CH_2Cl_2 a 40% de acetona en CH_2Cl_2) pro-

porcionó 290 mg de éster terc-butílico de ácido 3-{6-
[(isopropil-fenil-carbamoil)-metil]-,5-oxo-1-fenil-5,6-
dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-
indol-1-carboxílico. H^1 RMN ($CDCl_3$) δ 7,33-8,10 (m, 15H),
5 6,90-7,20 (m, 4H), 4,15-4,90 (m, 2H), 3,65-4,05 (m, 4H),
1,63 (m 9H), 0,97 (m, 6H); MS 681,2 (M+1).

Etapa B: Éster terc-butílico de ácido 3-(6-
[(Isopropil-fenil-carbamoil)-metil-4-metil-5-oxo-1-fenil-
5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-
10 ilmetil)-indol-1-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-{6-
[(isopropil-fenil-carbamoil)-metil]-5-oxo-1-fenil-5,6-
dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-
indol-1-carboxílico (100 mg, 0,147 mmol) en DMF (2 ml) a -
15 5°C se añadió KHMDS (0,5 M en THF, 322 μ l, 0,161 mmol). La
solución se agitó a -5°C durante 20 minutos y se añadió yoduro de metilo (10 μ l, 0,161 mmol). La reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con EtOAc
y la solución orgánica se lavó con salmuera (3x). La solu-
20 ción orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.
El residuo se purificó por cromatografía preparativa (2x)
eluyendo con 50% de EtOAc en hexanos para proporcionar 34
mg de éster terc-butílico de ácido 3-{6-[(isopropil-fenil-
carbamoil)-metil]-4-metil-5-oxo-1-fenil-5,6-dihidro-4H-
25 2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-4-ilmetil)-indol-1-
carboxílico. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 8,05 (d, 1H), 7,67 (d, 1H),
7,36-7,54 (m, 10H), 7,08-7,30 (m, 6H), 6,90 (d, 1H), 5,02
(m, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,80 (s,
3H), 1,64 (s, 9H), 1,10 (m, 6H); MS 695,3 (M+1).

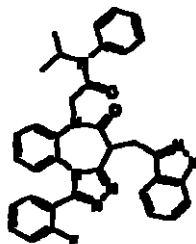
Etapa C: 2-(4-(1H-Indol-3-ilmetil)-4-metil-5-oxo-1-
fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benz[e]azulen-6-il)-N-
isopropil-N-fenil-acetamida

A una solución de éster terc-butílico de ácido 3-{6-
[(isopropil-fenil-carbamoil)-metil]-4-metil-5-oxo-1-fenil-

5,6-dihidro-4H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-4-ilmetil}-indol-1-carboxílico en dioxano (1 ml) se añadió HCl (4,0M en dioxano, 550 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. Los componentes volátiles se concentraron a vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Una purificación mediante cromatografía preparativa eluyendo con 40% de acetona en CH₂Cl₂ proporcionó 17 mg de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenilacetamida. H¹ RMN (CD₂Cl₂) δ 8,37 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53-7,23 (m, 13H), 7,11 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,76-3,58 (m, 1 H), 2,83 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,11 (m, 6H); MS 595,2 (M+1).

Ejemplo 5(A)

Preparación de 2-[1-(2-Fluorofenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



20

Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 4(C), se hizo reaccionar hidrazida de ácido 2-fluorobenzoico con 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 5(B)). Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 3(B) Etapas A y B anteriores para proporcionar 2-[1-(2-fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. H¹ RMN (CD₂Cl₂) δ 7,92 (d, 1H), 7,96 (dt, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33-7,50 (m, 7H), 7,15-7,25

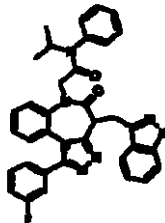
30

175 180

(m, 4H), 7,02-7,10 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,92-4,03 (m, 3H), 1,04 (m, 6H); MS 600 (M+1).

Ejemplo 5(B)

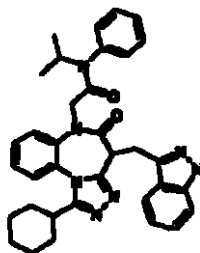
5 Preparación de 2-[1-(3-Fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



10 Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 4(C), Etapa A, se hizo reaccionar hidrazida de ácido 3-fluoro-benzoico con 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 5(B)). Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 3(B) Etapas A y B para proporcionar 2-[1-(3-
15 fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,95 (d, 1H), 7,35-7,50 (m, 10H), 7,15-7,21 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,34 (t, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 0,98
20 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

Ejemplo 5(C)

Preparación de 2-[1-Ciclohexil-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

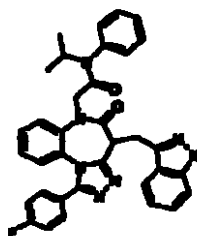


176/81

Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 4(C), Etapa A, se hizo reaccionar hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico (Preparación 14) con 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenilacetamida (Preparación 5(B)). Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 3(B) Etapas A y B para proporcionar 2-[1-ciclohexil-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenilacetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,92 (d, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,37-7,50 (m, 6H), 7,16-7,20 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,91 (d, 2H), 1,07-1,66 (br.m, 3H), 1,01 (dd, 6H); MS 588 (M+1).

Ejemplo 5(D)

Preparación de 2-[1-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4(C), se hizo reaccionar hidrazida de ácido 4-fluorobenzoico con 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 5(B)). Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 3(B) Etapas A y B para proporcionar 2-[1-(4-fluorofenil)-4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,92 (d, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 7H), 7,07-7,20 (m, 6H), 6,87 (d, 1H), 4,77-4,84 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,32-4,36 (m, 1H), 3,91-4,05 (m, 3H), 0,98 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

Ejemplo 5(E)

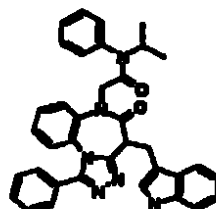
Preparación de N-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida

5 Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 4(C), Etapa A de la Preparación alternativa, se alquiló 1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(A)) (1,0 g, 3,62 mmol) con 2-bromo-N-(4-fluoro-fenil)-N-isopropil-acetamida (Preparación 1(D)) (1,1 g, 3,98 mmol). Este intermedio se siguió tratando según el

10 Ejemplo 3(B) Etapas A y B para proporcionar N-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(1H-indazol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida. ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,94 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,38-7,59 (br. m, 7H), 7,12-7,29 (br. m, 6H), 6,90 (d, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 4,36-4,45 (br. m, 2H), 3,95-4,05 (br. m, 3H), 0,98 (dd, 6H); MS 600 (M+1).

Ejemplo 6(A)

Preparación de 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetra aza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida



Etapa A: 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

25 A una solución de N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida (Preparación 7(A)) (1,2 g, 2,7 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió 1H-indol-3-carboaldehído (0,46 g, 3,2 mmol) y piperidina (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 horas. Se añadieron tamices mo-

178 183

leculares de 4A activados (2 g) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 horas. Los tamices se separaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con cloruro de metileno y el sólido se recogió a través de filtración y se secó a vacío para proporcionar 1,5 g de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (20% de acetona/cloruro de metileno) para proporcionar 320 mg adicionales de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. MS 579,2 (M+1).

Etapa B: 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

A 10% de Pd/C y EtOH se añadió 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenilacetamida (0,71 g, 1,2 mmol). Se añadieron 25 ml adicionales de EtOAc seguidos de formiato de amonio (0,77 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 horas. El catalizador se separó por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (0% a 18% de acetona/cloruro de metileno) para proporcionar 128 mg de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida en forma de una mezcla racémica. ¹H RMN (CD₂Cl₂) δ 8,18 (s, 1H), 7,64 (dd, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,510-7,41 (m, 8H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,027 (m,

179 ~~184~~

1H), 6,85 (dd, 1H), 4,86(m, 1H), 4,40 (br d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,79 (m, 3H), 1,03 (dd, 6H); MS 581,4 (M+1).

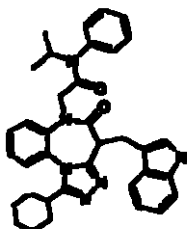
Ejemplo 6(B)

Preparación de (-) 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida, enantiómero 1

Se separó 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida racémica (Ejemplo 6(A)) en sus enantiómeros usando una columna Chiralpak AD (10 cm x 50 cm), eluyendo con heptano/etanol (80:20) usando un caudal de 250 ml/minuto para proporcionar (-) 2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida (enantiómero 1) que tenía un tiempo de retención de 8,64 horas. MS 581 (M+1); $[\alpha]_D^{20}$ -91,4 (c 1,04, etanol).

Ejemplo 6(C)

Preparación de 2-[1-Ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

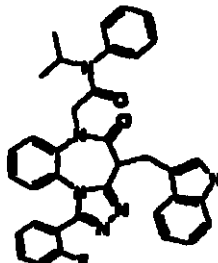


Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 6(A), Etapa A; se condensó 2-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenilacetamida (Preparación 8(B)) con 1H-indol-3-carbaldehído. Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 6(A) Etapa B para proporcionar 2-[1-ciclohexil-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 8,44 (s, 1H), 7,42-7,48(m, 4H), 7,28-7,42 (m,

4H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,67-3,73 (m, 2H), 2,83 (br.m, 1H), 2,19 (br.m, 1H), 1,89-1,92 (ni, 2H), 1,68 (br.s, 4H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,32-1,35 (m, 2H), 1,23 (t, 1H), 1,06 (m, 6H); MS 587 (M+1).

Ejemplo 6(D)

Preparación de 2-[1-(2-Fluoro-fenil)-4-(1H-indol-2,3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

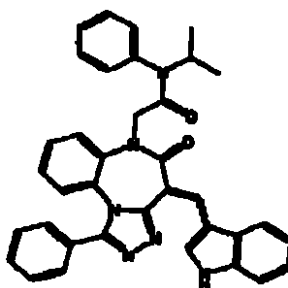


10

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 6(A), Etapa A, se condensó 2-(1-(2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 7(B)) con 1H-indol-3-carbaldehído. Este intermedio se siguió tratando según el Ejemplo 6(A) Etapa B para proporcionar 2-[1-(2-fluoro-fenil)-4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 8,26 (s, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 6H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,23-7,32 (br. m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 6,81-6,83 (m, 1H), 4,98-5,03 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,83-3,84 (m, 3H), 1,12 (d, 6H); MS 599 (M+1).

25

Ejemplo 7

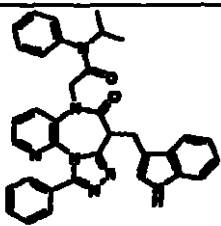
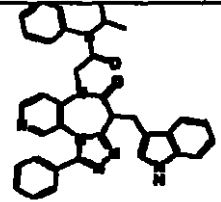
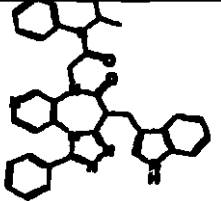
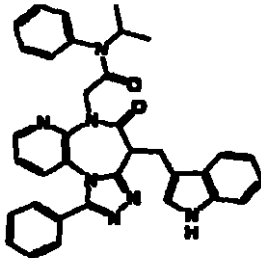
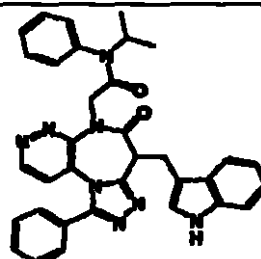
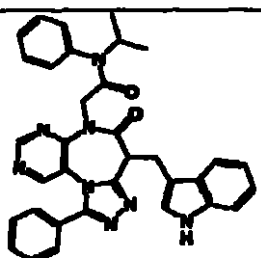


Preparación de 2-[4-(1H-Indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

5 A una solución de N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida (Preparación 7(A)) (1,2 g, 2,7 mmol) y piperidina (0,4 ml, 1,33 mmol) en tolueno se añadió 1H-indol-3-carbaldehído (0,46 g, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se
10 calentó a 110°C durante 31 horas. Se añadieron tamices moleculares 4A® activados (2 g). La mezcla de reacción se calentó durante 24 horas a 110°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los tamices moleculares se filtraron con la ayuda de tolueno. El filtrado se concentró y el re-
15 siduo se purificó por cromatografía (12%-20% acetona/cloruro de metileno) para proporcionar 1,5 g de 2-[4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida en forma de un sólido. MS 579,2 (M + 1).

20 **Ejemplo 8**

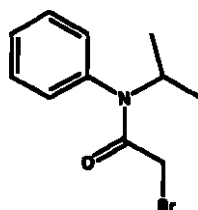
Cada uno de los compuestos en la Tabla siguiente puede ser preparado mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores.

	Estructura	Nombre
A		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
B		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,9,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
C		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,8,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
D		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,7,10b-pentaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
E		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,7,8,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
F		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,7,9,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

	Estructura	Nombre
G		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,7,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
H		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,9,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
I		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,8,10,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
J		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,8,9,10b-hexaaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
K		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-3,6,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida
L		2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,6,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida

Preparación 1 (A)

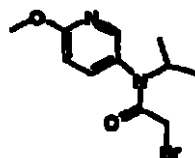
Preparación de 2-Bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida



A una solución de N-isopropil-anilina (21,58 g, 180
5 mmol) en CH₂Cl₂ (350 ml) se añadió trietilamina (26,7 ml, 190 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromuro de bromoacetilo (14,0 ml, 160 mmol) durante 1 hora. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se diluyó con HCl acuoso al 5%. La solución orgánica se lavó con HCl acuoso al 5%
10 (2x), NaHCO₃ acuoso (1x) y salmuera (1x). La solución orgánica se filtró a través de un cartucho de gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂. Una recristalización en hexanos (60 ml) proporcionó 22,47 g de 2-bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida. ¹H RMN (CD₂Cl₂) δ 7,45 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,05 (d, 6H); MS 256,2 (M+1).

Preparación 1 (B)

Preparación de 2-Bromo-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



20

Método 1:

Etapa A: Isopropilideno-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

A una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (18 g, 161
mmol) en metanol (80 ml) se añadió acetona (20 ml, 177
25 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 24 horas y los componentes volátiles se concentraron a vacío para proporcionar 21,3 g de isopropilideno-(6-metoxi-piridin-3-il)-

185 190

amina. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,59 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).

Etapa B: Isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

A una solución de isopropilideno-(4-metoxi-fenil)-
 5 amina (21,3 g, 129 mmol) en una mezcla de EtOH (100 ml) y
 MeOH (50 ml) a 0°C se añadió NaBH_4 (14,7 g, 389 mmol) en 3
 partes. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 3 horas y se diluyó con agua. La capa acuosa se lavó con
 EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron
 10 (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se pu-
 rificó por cromatografía a presión media eluyendo con un
 gradiente de disolventes (2% de MeOH en CH_2Cl_2 a 12% de
 MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 11,26 g de isopropil-(6-
 metoxi-piridin-3-il)-amina. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,55 (d, 1H),
 15 6,96 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (m, 1H),
 1,19 (d, 6H).

Método 2:

Etapa A: Isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina

A una solución de 5-amino-2-metoxipiridina (747 mg,
 20 6,02 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se añadió acetona (500 μl) y
 triacetoxiborohidruro de sodio (1,95 g, 9,20 mmol). La re-
 acción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y
 se diluyó con NaHCO_3 acuoso. La solución acuosa se lavó con
 CH_2Cl_2 (3x) y las soluciones orgánicas combinadas se lava-
 25 ron con salmuera (1x), se secaron (MgSO_4), se filtraron y
 se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía a
 presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (5%
 de EtOAc en hexanos a 50% de EtOAc en hexanos) para propor-
 cionar 810 mg de isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina.
 30 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H),
 3,86 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 1,19 (d, 6H).

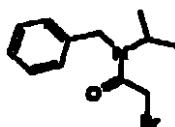
Etapa B: 2-Bromo-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-
 acetamida

A una solución de isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (6,73 g, 41,0 mmol) en CH_2Cl_2 (130 ml) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (7,15 ml, 41,0 mmol) seguido de bromuro de bromoacetilo (8,28 g, 41,0 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) durante 0,5 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se diluyó con agua. La solución orgánica se lavó con salmuera (1x), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (1% de MeOH en CH_2Cl_2 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) para proporcionar 2,27 g de 2-bromo-N-isopropil-N-(6-metoxipiridin-3-il)-acetamida. ^1H RMN (CD_3OD) δ 8,08 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,139 (d, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,06 (m, 6H).

15

Preparación 1(C)

Preparación de N-Bencil-2-bromo-N-isopropil-acetamida



A una solución de N-isopropilbencilamina (40 ml, 240 mmol) en CHCl_3 (300 ml) se añadió Et_3N (36,8 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió bromuro de bromoacetilo (21,8 ml, 251 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se diluyó con CH_2Cl_2 . La solución orgánica se lavó consecutivamente con HCl acuoso al 5% (1x) y NaHCO_3 acuoso (1x). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 40% de EtOAc en hexanos y se filtró a través de un cartucho de gel de sílice para proporcionar 52,2 g de N-bencil-2-bromo-N-isopropil-acetamida. ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,20-7,40 (m, 5H), 4,53 (d, 2H), 4,22 (m) y 4,74 (m, total 1H), 4,01 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 1,20 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

30

Preparación 1(D)

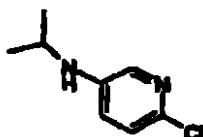
Preparación de 2-Bromo-N-(4-fluoro-fenil)-N-isopropil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 1(A), se alquiló (4-fluoro-fenil)-isopropil-amina (13,70 g, 89,54 mmol) con bromuro de bromoacetilo (7,78 ml, 89,54 mmol) para proporcionar 15,02 g de 2-bromo-N-(4-fluoro-fenil)-N-isopropil-acetamida en forma de un aceite. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,14-7,23 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,05 (d, 6H).

10

Preparación 2(A)

Preparación de (6-Cloro-piridin-3-il)-isopropil-amina

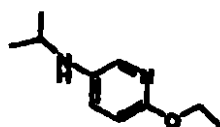


A una solución de 2-cloro-5-aminopiridina (500 mg, 3,88 mmol) y acetona (250 μ l, 4,27 mmol) en dicloroetano (13 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (989 mg, 4,66 mmol) y AcOH (330 μ l, 5,82 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas y se diluyó con NaOH 1N. La solución acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una purificación por cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (2% de MeOH en CH_2Cl_2 a 5% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 505,2 mg de (6-cloro-piridin-3-il)-isopropil-amina. H^1 RMN (CD_3OD) δ 7,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,17 (d, 6H).

25

Preparación 2(B)

Preparación de (6-Etoxi-piridin-3-il)-isopropil-amina



Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 2(A), se hizo reaccionar 6-etoxi-piridin-3-ilamina (10 g, 72,4 mmol) con acetona (4,8 ml) para proporcionar 11,18

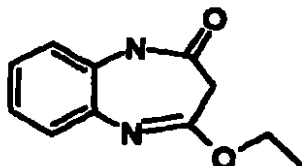
30

168 175

g de (6-etoxi-piridin-3-il)-isopropil-amina. H^1 RMN (CD_3OD) δ 7,48 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,48 (m, 1H), 1,52 (t, 3H), 1,14 (d, 6 H); MS 181,3 (M+1).

Preparación 3(A)

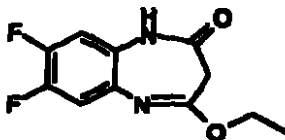
5 Preparación de 4-Etoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona



A una solución de fenilendiamina (17,2 g, 159,2 mmol) y ácido acético (0,4 ml) en xilenos (225 ml) a 140°C se
10 añadió éster etílico de ácido 3,3-dietoxiacrílico (30,0 g, 159,2 mmol) en xilenos (80 ml) gota a gota durante 50 minutos. La reacción se calentó a 140°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. El precipitado blando resultante se filtró, se lavó con éter
15 (100 ml) y se secó bajo vacío para proporcionar 18,37 g de 4-etoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en forma de un sólido blanco esponjado. MS 205 (M+1).

Preparación 3(B)

20 Preparación de 4-Etoxi-7,8-difluoro-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

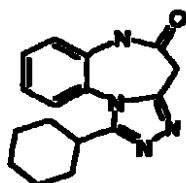


A una solución de 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno (4,0 g, 27,75 mmol) en xilenos (50 ml) a 140°C se añadió ácido acético (200 μ l) seguido de una solución de éster etílico
25 de ácido 3,3-dietoxiacrílico (5,22 g, 27,75 mmol) en xilenos (25 ml) durante 1 hora. La reacción se calentó a 140°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró en hexanos para proporcionar 5,38 g de 4-etoxi-7,8-difluoro-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-

diazepin-2-ona. H^1 RMN ($CDCl_3$) δ 7,05 (q, 1H), 6,87 (q, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,18 (s, 2H-1), 1,35 (t, 3H).

Preparación 4(A)

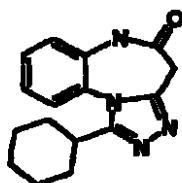
5 Preparación de 1-Fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-
benzo[e]azulen-5-ona



A una solución de 4-etoxi-1,3-dihidro-
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Preparación 3(A) (5 g, 24 mmol)
en AcOH glacial (75 ml) se añadió hidrazida de ácido ben-
10 zoico (3,33 g, 24,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó
a 120°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente.
El disolvente se separó a vacío por destilación azeotrópica
con heptano (2x). El residuo se disolvió en una cantidad
mínima de cloruro de metileno y 50 ml de acetato de etilo y
15 la solución se vertió lentamente con agitación en una solu-
ción de 100 ml de $NaHCO_3$ saturado/100 ml de agua. Se añadió
éter (150 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El
precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y
la cantidad mínima de éter para proporcionar 5,89 g de 1-
20 fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona. H^1 RMN
($CDCl_3$) δ 9,02 (br s, 1H), 7,48-7,36 (m, 6H), 7,10 (t, 1H),
6,95 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,60 (d, 1H); MS 277 (M+1).

Preparación 4(B)

25 Preparación de 1-Ciclohexil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-
benzo[e]azulen-5-ona



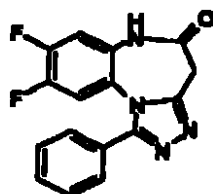
A una solución de 4-etoxi-1,3-dihidro-
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Preparación 3(A)) (5 g, 24,5

mmol) en ácido acético glacial (75 ml) se añadió hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico (Preparación 14) (3,5 g, 24,5 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 2,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 5 EtOAc (50 ml), agua (50 ml) y NaHCO₃ acuoso (50 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió Et₂O (125 ml). La suspensión se filtró durante 15 minutos y los sólidos se separaron por filtración con la ayuda de Et₂O para proporcionar 5,92 g de 1-ciclohexil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,36 (s, NH), 7,50 (m, 1'H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,47 (d, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,24 (d, 1H), 2,00 (m, 21-i), 1,72-1,51 (m, 4H), 1,33 (m, 2H), 1,16 (m, 1H); MS 283,4 (M+1), 281,3 (M-1).

15

Preparación 4(C)

Preparación de 8,9-Difluoro-1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona

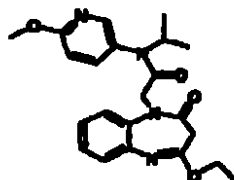


A una solución de 4-etoxi-7,8-difluoro-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Preparación 3(B)) (5,38 g, 22,4 mmol) en ácido acético (100 ml) se añadió hidrazida benzoi- 20 ca (3,11 g, 22,85 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 18 horas y los componentes volátiles se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (1x), se secó Na₂SO₄, se 25 filtró y se concentró. El residuo sólido se trituró con una mezcla templada de EtOAc y hexanos y se filtró. Los sólidos se trituraron en 50% de hexanos en Et₂O y se filtraron para proporcionar 3,97 g de 8,9-difluoro-1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,36 (m, 30

6H), 7,06 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,76 (d, 1H); MS 313,1 (M+1), 311,1 (M-1).

Preparación 5(A)

Preparación de 2-(4-Etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

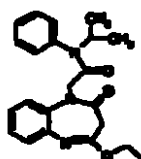


A una solución de 4-etoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Preparación 3(A)) (2 g, 9,79 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite, 431 mg, 10,8 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas y se añadió una solución de 2-bromo-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (Preparación 1(B)) (2,95 g, 10,28 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con agua, salmuera y CH₂Cl₂. La solución acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3x) y los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (hexanos a 70% de EtOAc en hexanos) proporcionó 2,87 g de 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H¹ RMN (CDCl₃) δ 8,14 (s) y 7,93 (s, total 1H), 7,54 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,67 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 1,32 (m, 3H), 1,09 (m, 6H).

Preparación 5(B)

Preparación de 2-(4-Etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida

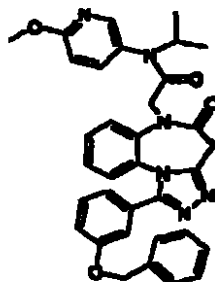
192/97



A una solución de 4-etoxi-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Preparación 3(A) (5,0 g, 24,5 mmol) en DMF (100 ml) se añadió bistrimetil-silil-amida de potasio (49 ml de solución 0,5 M en tolueno, 24,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se enfrió a -17°C. Se añadió una solución de 2-bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 1(A)) (6,9 g, 27 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota de forma que la temperatura interna permaneciera por debajo de -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -16°C durante 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido marrón pálido resultante se trituró con éter para obtener 3,2 g de 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida en forma de un polvo blanco. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con éter/hexanos. El sólido se recogió por filtración para proporcionar una segunda recolección de 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (3,4 g).

Preparación 6

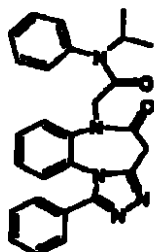
Preparación de 2-[1-(3-Benciloxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida



Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 4(B), se hizo reaccionar 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (Preparación 5(A) (150 mg, 0,365 mmol) con
5 3-benciloxibencilhidrazida (88 mg, 0,365 mmol) para proporcionar 129 mg de 2-[1-(3-benciloxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidrido-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. H^1 RMN (CD₃OD) δ 8,06 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,40-
10 7,28 (m, 8H), 7,19 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 3,75 (d, 1H), 0,91 (m, 6H); MS 589,8 (M+1), 587,5 (M-1).

Preparación 7(A)

15 Preparación de N-Isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[3]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida



A una solución de 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida
20 (Preparación 5(B)) (71,14 g, 0,187 mol) en 1,04 l de AcOH se añadió hidrazida de ácido benzoico (27,28 g, 0,196 moles) en una parte. La reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente
25 y el AcOH se separó a vacío para proporcionar un sólido color blanco apagado. El sólido se disolvió en 1 l de cloruro de metileno. La solución orgánica se lavó con 1 l de solución saturada de NaHCO₃ seguido de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La solución de cloruro de metileno se diluyó con un
30 volumen igual de metil-terc-butil-éter y la solución resul-

tante se concentró a vacío para un volumen bajo provocando que precipitara un sólido blanco. El precipitado se recogió en un embudo de vidrio sinterizado y se aclaró con metil-terc-butil-éter. El sólido se secó a vacío para proporcionar 81,41 g de N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-fenil-acetamida en forma de un sólido blanco. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,57-7,35 (m, 10H), 7,27 (br s, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,19-3,99 (m, 3H), 3,53 (d, 1H), 1,03 (m, 6H); MS 452,3 (M+1), 450,5 (M-1).

Preparación 7(B)

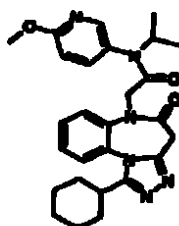
Preparación de 2-(1-(2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida

15 Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 7(A), se hace reaccionar 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 5(B) (200 mg, 0,527 mmol) con 2-fluorobenzohidrazida (81 mg, 0,527 mmol). Una purificación
20 mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (CH_2Cl_2 a 3% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 180,2 mg de 2-(1-(2-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida. H^1 RMN (CD_2Cl_2) δ 7,73 (m, 1), 7,64 (d, 1), 7,91-
25 7,18 (m, 8), 7,12-7,00 (m, 2), 6,83 (d, 1), 4,96 (m, 1), 4,23 (d, 1), 4,06 (d, 1), 3,80 (d, 1), 3,58 (d, 1), 1,09 (d, 6); MS 470,3 (M+1).

Preparación 8(A)

30 Preparación de 2-(1-Ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida

195-200



A una solución de 1-ciclohexil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(B)) (100 mg, 0,354 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite, 15 mg, 0,372 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, se enfrió a -10°C y se añadió 2-bromo-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida (Preparación 1(B)) (107 mg, 0,372 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se diluyó con agua. La solución acuosa se lavó con EtOAc (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (1% de EtOAc en hexanos a 100% de EtOAc) para proporcionar 861,8 mg de 2-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,11-7,48 (m, total 3H), 7,36 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,92 (d, 3H), 3,65 (d) y 3,82 (d, total 1H), 3,46 (dd, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,54 (m, 2H) 1,31-1,41 (m, 2H), 1,07 (m, 6H); MS 489,4 (M+1), 487,4 (M-1).

Preparación 8(B)

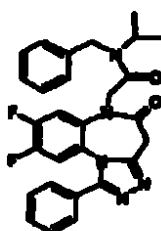
Preparación de 2-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida

Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 8(A), se alquiló 1-ciclohexil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(B)) (640 mg, 0,226 mmol) con 2-bromo-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 1(A)) (580 mg, 0,226 mmol). Una purificación mediante cro-

matografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (CH_2Cl_2 a 4% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 668 mg de 2-(1-ciclohexil-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,62-7,31 (m, 9), 4,93 (m, 1), 4,10 (d, 1), 3,91 (d, 1), 3,76 (d, 1), 3,45 (d, 1), 2,85 (m, 1), 2,19 (br. d, 1), 1,91 (m, 2), 1,69-1,11 (m, 7), 1,06 (m, 6): MS 458,4 (M+1).

Preparación 9

10 Preparación de N-Bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida

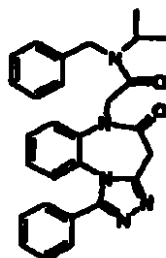


A una solución de KHMDS (0,5 M en THF, 16,6 ml, 8,33 mmol) a 0°C se añadió 8,9-difluoro-1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(C)) (2,0 g, 6,4 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 35 minutos, se enfrió a -10°C y se añadió una solución de N-bencil-2-bromo-N-isopropil-acetamida (Preparación 1(C)) (1,9 g, 7,0 mmol) en DMF (20 ml). La reacción se agitó a -10°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con un tampón a pH 6,8 y la solución acuosa se lavó con EtOAc (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4x) se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (CH_2Cl_2 a 3% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionó 2,01 g de N-bencil-2-(8,9-difluoro-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenzob[e]azulen-6-il)-N-isopropil-acetamida. ^1H RMN (CD_2Cl_2) δ 7,60-7,17 (m, 11H), 6,75 (q, 1H), 4,85-4,38 (m, 4H), 4,10 (q, 1H), 3,60 (q, 1H),

3,41 (s, 1H), 1,21 (q, 3H), 1,13 (q, 3H); MS 502,4 (M+1), 500,3 (M-1).

Preparación 10

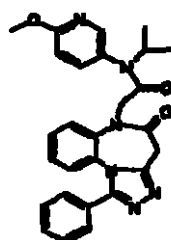
Preparación de N-Bencil-N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida



A una solución de 1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(A)) (30,0 g, 108 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C se añadió NaHMDS (1,0 M en THF, 13,6 g, 118 mmol) y N-bencil-2-bromo-N-isopropil-acetamida (Preparación 1(A)) (35,2 g, 130 mmol) en DMF (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se diluyó con un tampón de fosfato a pH 6,8. La solución acuosa se lavó con EtOAc (3x). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de disolventes (CH₂Cl₂ a 12% de acetona en CH₂Cl₂) proporcionó 13,9 g de N-bencil-N-isopropil-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,64-7,55 (m, 2H), 7,44-7,08 (m, 11H), 6,89 (m, 1H), 4,96-4,08 (m, 6H), 3,57 (m, 1H), 1,17 (m, 6H).

Preparación 11

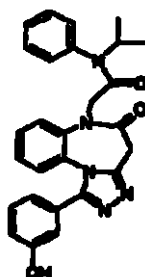
Preparación de N-Isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acetamida



A una solución de 1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-
benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(A)) (6,05 g, 21,9 mmol)
en DMF (120 ml) a 0°C se añadió NaH (60% en aceite, 920 mg,
5 23,0 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y
se añadió isopropil-(6-metoxi-piridin-3-il)-amina (Prepara-
ción 1(B)) (6,21 g, 23,0 mmol). La reacción se agitó a tem-
peratura ambiente durante 24 horas y se diluyó con agua. La
solución acuosa se lavó con EtOAc (3x). Las soluciones or-
10 gánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄),
se filtraron y se concentraron. Una purificación mediante
cromatografía a presión media eluyendo con un gradiente de
disolventes (2% de MeOH en CH₂Cl₂ a 8% de MeOH en CH₂Cl₂)
proporcionó 8,16 g de N-isopropil-N-(6-metoxi-piridin-3-il)-
15 2-(5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-
benzo[e]azulen-6-il)-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,10 (m,
1H), 7,62 (m, 4H), 7,52 (t, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,19 (t, 1H),
6,94 (t, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96
(m, 4H), 3,79 (d, 1H), 1,02 (m, 6H); MS 483,3 (M+1), 481,1
20 (M-1).

Preparación 12

Preparación de 2-[1-(3-Hidroxi-fenil)-5-oxo-4,5-
dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-N-isopropil-
N-fenil-acetamida



A una solución de 2-(4-etoxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)-N-isopropil-N-fenil-acetamida (Preparación 5(B)) (177 mg, 0,466 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) se añadió 3-hidroxi-benzohidrazida (90 mg, 0,591 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se trituro con 50% de Et₂O en hexanos y los sólidos se filtraron. Los sólidos se disolvieron en CH₂Cl₂ y la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 244 mg de 2-[1-(3-hidroxi-fenil)-5-oxo-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-N-fenil-acetamida. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,74 (s, 2H), 7,56-7,18 (m, 10H), 6,91 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,30-4,10 (m, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 1,06 (m, 6H).

Preparación 13

Preparación de éster terc-butílico de ácido (5-Oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il-acético

20 Siguiendo el procedimiento descrito para la Preparación 13(A), se alquiló 1-fenil-4H,6H-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (Preparación 4(A)) (5,0 g, 18,1 mmol) con bromoacetato de terc-butilo (2,94 ml, 19,9 mmol). Una trituración con Et₂O (100 ml), hexanos (30 ml) y EtOAc (10 ml) proporcionó 3,13 g de éster terc-butílico de ácido (5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acético. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,68 (d, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 1,36 (s, 9H); MS 30 391,4 (M+1), 389,3 (M-1).

Preparación 14

Preparación de hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico

200 705

A una solución de carboxilato de metil-ciclohexano (12 g, 83,9 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió hidrazina (5,3 ml, 1,67 moles). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío para proporcionar 4,0 g de hidrazida de ácido ciclohexanocarboxílico.

Preparación 15

Preparación de ácido [4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il-acético

EtapA A: Éster terc-butílico de ácido [4-(1H-Indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il-acético

A una solución de éster terc-butílico de ácido (5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il)-acético (Preparación 13(B)) (3,66 g, 9,37 mmol) en tolueno (94 ml) se añadió 1H, indol-3-carbaldehído (1,63 g, 11,2 mmol) y piperidina (2,78 ml, 28,1 mmol). La reacción se calentó a 110°C en un dispositivo Soxhlet durante 10 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se filtró y se lavó con tolueno para proporcionar 6,47 g de éster terc-butílico de ácido [4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético. MS 518,5 (M+1).

EtapA B: Éster terc-butílico de ácido [4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il-acético

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1(A), Etapa B, se redujo éster terc-butílico de ácido 4-(1H-indol-3-ilmetileno)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético (4,84 g, 9,37 mmol) en EtOH (150 ml) durante 3 horas a 80°C. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NH₄Cl acuoso (1x) y salmuera (1x). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se

201 266

concentró para proporcionar 4,26 g de éster terc-butílico de ácido [4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético. H^1 RMN (DMSO- d_6) δ 7,65 (d, 1H), 7,53-7,38 (m, 7H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,82 (t, 1H), 3,59 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).

Etapa C: Ácido [4-(1H-Indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraazabenz[e]azulen-6-il]-acético

A una solución de éster terc-butílico de ácido [4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético (4,26 g, 8,19 mmol) en CH_2Cl_2 (27 ml) se añadió TFA (9,5 ml, 0,123 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml) y Et_2O (15 ml) y se agitó durante 24 horas. El precipitado se filtró y se lavó con Et_2O para proporcionar 2,33 g de ácido [4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-acético. H^1 RMN (DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54-7,38 (m, 7H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,82 (t, 1H), 3,59 (m, 2H).

Ensayos biológicos

La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes farmacéuticamente activos en el tratamiento de enfermedades metabólicas (como las mencionadas con anterioridad) en animales, particularmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se demuestra mediante la actividad de los compuestos de la presente invención en ensayos convencionales y en los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos con posterioridad. Estos ensayos proporcionan también un medio mediante el cual se pueden comparar las actividades de los compuestos de la presente invención con las actividades de compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación. Los

202257

compuestos de los Ejemplos 1(A)-7 anteriores fueron ensayados en el ensayo de unión de receptor CCK descrito con posterioridad, y los valores de IC_{50} para estos compuestos se encontró que estaban en el intervalo de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 125 nM bajo las condiciones de ese ensayo. Los compuestos de los Ejemplos 1(A)-7 anteriores fueron ensayados también en el ensayo funcional de receptor CCK descrito con posterioridad, y los valores de EC_{50} para el agonismo de CCK-A funcional para estos compuestos se encontró que estaban en el intervalo de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 1.000 nM bajo las condiciones de ese ensayo.

Ensayo de unión de receptor de colecistoquinina (CCK)

Para determinar la afinidad de unión, los compuestos fueron ensayados usando membranas preparadas a partir de células de CHO que fueron establemente transfectadas y que expresaban receptor CCK-A humano o de rata. Las membranas celulares fueron preparadas a partir de un matraz T-75 de células sedimentando células a $1.000 \times g$ a $4^{\circ}C$ durante 5 minutos y volviendolas a poner en suspensión en 1 ml de tampón de homogeneización (EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, bicarbonato de sodio 1 mM pH 7,4, 100 $\mu g/ml$ de benzamidina, 100 $\mu g/ml$ de bacitracina, 5 $\mu g/ml$ de leupeptina y 5 $\mu g/ml$ de aprotinina). Después de agitar en hielo durante 10 minutos, las células fueron homogeneizadas con un homogeneizador Dounce. Los núcleos y las células sin lisar fueron separados por centrifugación a $1.000 \times g$ a $4^{\circ}C$ durante 10 minutos. La materia sobrenadante fue transferida a un tubo nuevo y seguidamente fue centrifugada a $25.000 g$ a $4^{\circ}C$ durante 20 minutos. El sedimento se volvió a poner en suspensión en 5 ml de tampón de unión (HEPES 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 118 mM, KCl 5 mM, EGTA 1 mM, 100 $\mu g/ml$ de benzamidina, 100 $\mu g/ml$ de bacitracina, 5 $\mu g/ml$ de leupeptina y 5 $\mu g/ml$ de aprotinina). La concentración de proteínas se determinó

usando un estuche de ensayo de determinación de proteínas BCA (Pierce).

El ensayo de unión se realizó en un formato de 96 pocillos usando 5 μ g (receptores CCK-A de rata) o 10 μ g (receptores CCK-A humanos) de membranas en 200 μ l de tampón de unión (anteriormente descrito) por pocillo. Se diluyeron CCK-8 sin marcar (Sigma) o compuestos en tampón de unión y se añadieron 25 μ l de cada uno a la placa de ensayo de forma que su intervalo de concentraciones finales fuera 10 μ M a 0,01 nM. Se diluyó [I^{125}]-CCK8 (Amersham) hasta 0,75 nM en tampón de unión y se añadieron 25 μ l a cada pocillo (la concentración final era 75 pM). Las placas del ensayo se incubaron a 30°C durante 75 minutos con agitación suave. Los recuentos no específicos se suprimieron usando un recolector Packard Filtermat (placa Unifilter de 96 pocillos de Packard con membrana GF/C previamente humedecida en PEI al 0,3%) y se lavaron con tampón de lavado frío (HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 118 mM, KCl 5 mM, EGTA 1 mM, pH 7,4). Después de secar, las placas se contaron por medio del dispositivo Trilux 1450 Microbeta de la empresa Wallac. Los datos fueron analizados usando un programa de ordenador GraphPad Prism para determinar los valores IC_{50} .

Ensayo funcional de receptor CCK

Para determinar la actividad agonista funcional de los compuestos, se midió la movilización de calcio mediante el FLIPR (lector de placas de imágenes fluorométricas, Molecular Devices Dorporation, Sunnyvale, CA) en células CHO que expresaban establemente receptores CCK-A humanos o de rata. En una placa de cultivo de poli-D-lisina de 384 pocillos de fondo blanco/transparente, se dispusieron 15.000 células en 50 μ l de medio por pocillo y se hicieron crecer a 37°C, 5% de CO_2 durante 24 horas. Después de retirar los medios, las células se introdujeron con 30 μ l por pocillo de colorante de carga celular Flú-4 (Molecular Probes, Eugene OR) en tampón FLIPR esterilizado por filtración (50% de medio de

cultivo celular, 50% de solución de sales equilibradas de Hank, HEPES 20 mM, pH 7,4, CaCl_2 1 mM) con 0,64 mg/ml de probenecida (Sigma), según las instrucciones del fabricante. Las células fueron incubadas durante una hora a 37°C,
5 5% de CO_2 . Se ensamblaron placas de fármaco que contenían 50 μl de CCK-8 (Sigma) o compuestos diluidos en tampón FLIPR. Seguidamente se añadieron 15 μl de cada compuesto a las placas del ensayo de forma que el intervalo de concentración final fuera 100 μM a 0,01 nM antes del análisis por
10 FLIPR. Los valores de EC_{50} se determinaron usando un programa de ordenador GraphPad Prism.

Ingestión de alimentos

Ratas machos Sprague-Dawley (274-325 gramos) fueron aclimatadas a una ingestión automatizada de alimentos y un
15 sistema de valoración de la actividad locomotora durante la noche. Los datos del peso de alimentos y actividad locomotora se recogieron mediante adquisición por ordenador en intervalos de 10 minutos. Inmediatamente antes de comenzar con el ciclo de oscuridad en el segundo día, a las ratas (n
20 = 5-7/grupo) se les proporcionó una dosis PO o IP de vehículo (propilenglicol, 1 ml/kg + solución salina, 8 ml/kg) o compuesto del ensayo (1-12 mg/kg en 1 ml/kg de propilenglicol + 8 ml/kg de solución salina. La ingestión de alimentos se verificó hasta el siguiente día. Los datos para grupo de
25 tratamiento se compararon mediante un ensayo t por pares para determinar el carácter significativo estadístico entre grupos.

Ensayo de vaciado de vesícula biliar de ratón

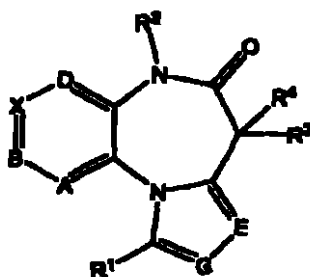
Ratones machos C57BI/6J, de aproximadamente 8 semanas
30 de edad, se mantuvieron en ayunas durante 18 horas y seguidamente se les administró vehículo por vía oral (0,5% de metilcelulosa/0,1% de Tween 80) o compuesto. Se usó un vehículo de etanol/propilenglicol/ H_2O en una relación de 2:3:5 para una administración intraperitoneal (i.p.) de
35 compuesto. Se usó un volumen de dosis de 5 $\mu\text{l/g}$ de peso

corporal en una administración oral y 1 ml/kg en una administración i.p. Después de 30 minutos, los ratones (n = 5/tratamiento) fueron sacrificados por dislocación cervical y se extirparon las vesículas biliares y se pesaron. Los
5 valores de ED₅₀ para el vaciado de la vesícula biliar se determinaron por medio de Graphpad Prism. todos los grupos de tratamiento se dispusieron al azar usando el programa www.randomization.com.

206 211

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que A, B, X, D, E y G son independientemente
5 -C(R⁵)- o -N-;

con la condición de que no más de dos de A, B, X y D
son N al mismo tiempo y al menos uno de E y G es N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquí-
lo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alquilamino
10 (C₁-C₆), di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino (C₁-C₆)-alquilo
(C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-
alquilo (C₁-C₆), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C₁-C₆),
un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente
saturado, un heterociclil-A-alquilo (C₁-C₆) de 4 a 7 miem-
15 bros parcial o completamente saturado y un cicloalquil (C₃-
C₇)-alquilo (C₁-C₆) parcial o completamente saturado y,
cuando ninguno de R⁶ y R⁷ es fenilmetilo, R¹ se selecciona
entre dicho grupo y cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o comple-
tamente saturado;

20 en que heteroaril-A se selecciona entre el grupo que
consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, 2-
piridilo, piridazinilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo,
imidazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ben-
zotiofenilo, benzofuranilo, pirazinilo y pirazolilo,

25 y el heterociclo-A parcial o completamente saturado se
selecciona entre el grupo que consiste en piranilo, morfo-
linilo y tetrahidrofuranilo,

207
2/2

y en donde el arilo, heteroaril-A, heterociclo-A parcial o completamente saturado o el grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o parte de un grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxí (C₁-C₃), alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido, -OH, alquilo (C₁-C₃), -CN y alquilo (C₁-C₃) halo-sustituido;

R² es -CH₂C(O)N(R⁶)(R⁷);

uno de R³ y R⁴ es H, halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxí (C₁-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R³ y R⁴ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰); o

R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar =CHR¹¹;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxí (C₁-C₆), -OH, halo, -CN, -NH₂ y -NO₂;

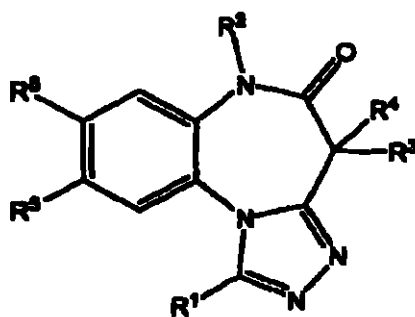
uno de R⁶ y R⁷ es alquilo (C₃-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R⁶ y R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxí (C₁-C₃); fenilmetilo en el que el resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido y alcoxí (C₁-C₃); o heteroaril-B opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxí (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxí (C₁-C₃); y en que dicho heteroaril-B se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 3- ó 4-piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo;

208 213

dos de R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente H o alquilo (C_1-C_6) y el otro de R^8 , R^9 y R^{10} es fenilo, un cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado, heteroaril-C o un heterociclo-B de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, en que heteroaril-C se selecciona entre el grupo que consiste en indol-2-ilo, indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 7-aza-indol-2-ilo y 7-aza-indol-3-ilo; y dicho fenilo, cicloalquilo parcial o completamente saturado, heteroaril-C o heterociclo-B parcial o completamente saturado está opcionalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_6), F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C_1-C_6) halo-sustituido; y

R^{11} es fenilo, un cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado, heteroaril-C o un heterociclo-B de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, en que heteroaril-C se selecciona entre el grupo que consiste en indol-2-ilo, indol-3-ilo, indazol-3-ilo, 7-aza-indol-2-ilo y 7-aza-indol-3-ilo; dicho fenilo, cicloalquilo parcial o completamente saturado, heteroaril-C o heterociclo-B parcial o completamente saturado está opcionalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C_1-C_6), F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C_1-C_6) halo-sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un profármaco de dicho compuesto o dicha sal o un solvato o hidrato de dicho compuesto, dicha sal o dicho profármaco.

2. El compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (III)



(III)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. El compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el cual

uno de R^3 y R^4 es H, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), y el otro de R^3 y R^4 es $-C(R^8)(R^9)(R^{10})$; o

R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar $=CHR^{11}$;

10 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_2-C_6), $-CF_3$, fenilo, fenil-alquilo (C_1-C_3), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C_1-C_3), un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, un heterociclil-A-alquilo (C_1-C_3) de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado y un cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_3) parcial o
15 completamente saturado, y cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo, R^1 se selecciona entre dicho grupo y cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado,

20 en que heteroaril-A se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, 2-piridilo, pirimidilo, pirazinilo y pirazolilo; y

25 en que el fenilo, heteroaril-A, heterocilo-A parcial o completamente saturado o grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o parte de un grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, alcoxi

210 215

(C₁-C₃), -OH, alquilo (C₁-C₃), -CN y -CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual

5 cada R⁵ es H;

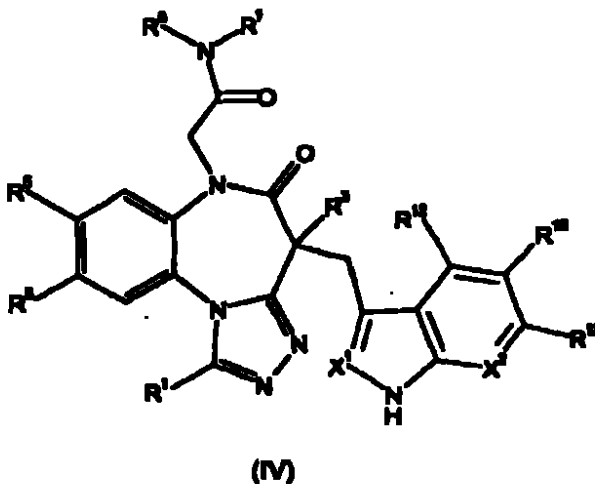
uno de R⁶ y R⁷ es alquilo (C₃-C₆) de cadena ramificada y el otro de R⁶ y R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃); fenilmetilo en el que el resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN y alcoxi (C₁-C₃); o heteroaril-B opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F o Cl, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₃); y en que dicho heteroaril-B se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, 3- ó 4-piridilo, pirimidilo y pirazinilo;

dos de R⁸, R⁹ y R¹⁰ son H y el otro de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es heteroaril-C seleccionado entre el grupo que consiste en indol-3-ilo, indazol-3-ilo y 7-azaíndol-3-ilo, y dicho heteroaril-C está opcionalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₃), F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi (C₁-C₃) sustituido con F; y

30 R¹¹ es un heteroaril-C seleccionado entre el grupo que consiste en indol-3-ilo, indazol-3-ilo y 7-azaíndol-3-ilo, y dicho heteroaril-C está opcionalmente sustituido en el (o los) átomo(s) de carbono con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en
35 alcoxi (C₁-C₃), F, Cl, -CN, -OH, -CO₂H, tetrazol y alcoxi

(C₁-C₃) sustituido con F; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, de fórmula (IV)



5

en el cual

R^3 es H o alquilo (C_1-C_3);

X^1 es $-CH-$ y X^2 es $-N-$ o $-C(R^{12})-$, o X^1 es $-N-$ y X^2 es $-C(R^{12})-$; y

10 cada R^{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, F y Cl; con la condición, sin embargo, de que no más de tres de R^{12} son distintos de H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindi-
15 caciones 1-5, en el cual

R¹ es fenilo o 2-piridilo o, cuando ninguno de R⁶ y R⁷ es fenilmetilo, R¹ puede ser también un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado, en que el fenilo, 2-piridilo o cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en F, Cl, alcoxi (C₁-C₃), -OH, alquilo (C₁-C₃) y -CF₃;

 R^3 es H ;

212 ZH

uno de R^6 y R^7 es un alquilo (C_3-C_5) de cadena ramificada y el otro de R^6 y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C_1-C_3) sustituido con F, alcoxi (C_1-C_3) sustituido con F, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_3); fenilmetilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH y -OCH₃; o 3- ó 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, F, Cl, alquilo (C_1-C_3) sustituido con F, alcoxi (C_1-C_3) sustituido con F, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

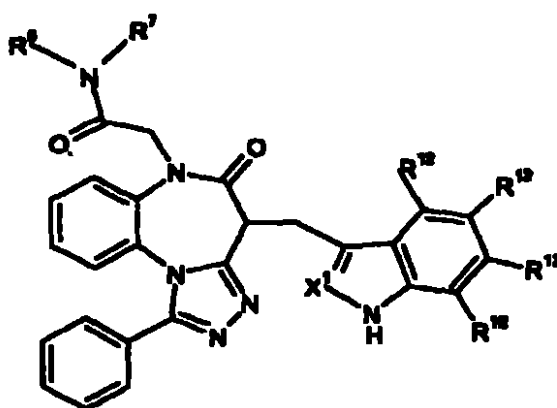
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual

R^1 es fenilo, o ciclohexilo cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo, en que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de F o un grupo -OH;

uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_3 o C_4) de cadena ramificada y el otro de R^6 y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_3); fenilmetilo; o 3- ó 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, F, Cl, -CF₃, -OCF₃, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_3); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, de Fórmula (V)

213 210



(V)

en el cual

X^1 es $-CH-$ o $-N-$; y

uno de R^6 y R^7 es isopropilo y el otro de R^6 y R^7 es
 5 fenilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos de F; fe-
 nilmetilo; o 3- ó 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1
 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre el
 grupo que consiste en F, Cl, $-OCH_3$ y $-OCH_2CH_3$; y cada R^{12} es
 independientemente H o F; con la condición, sin embargo de
 10 que no más de tres de R^{12} son F; o una sal farmacéuticamen-
 te aceptable del mismo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindi-
 caciones 1-8, en el que X^1 es $-CH-$;

uno de R^6 y R^7 es isopropilo y el otro de R^6 y R^7 es
 15 fenilo o fenilmetilo; y cada R^{12} es H; o una sal farmacéu-
 ticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindi-
 caciones 1-8, en el que X^1 es $-CH-$;

uno de R^6 y R^7 es isopropilo y el otro de R^6 y R^7 es 3-
 20 piridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes
 independientemente seleccionados entre el grupo que consis-
 te en F, Cl, $-OCH_3$ y $-OCH_2CH_3$; y cada R^{12} es H; o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-
 25 oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-

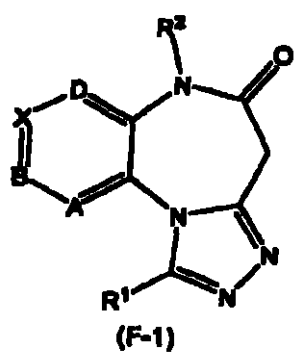
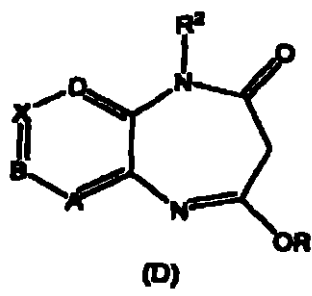
6-il]-N-isopropil-acetamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto (-)N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-
5 benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida.

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un método para tratar la obesidad en un animal, que comprende administrar a un animal que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. Un compuesto de Fórmula (D) o Fórmula (F-1)



en la que A, B, X y D son independientemente -C(R⁵)- o -N-,

20 con la condición de que no más de dos A, B, X y D son N al mismo tiempo;

215220

R es alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6);

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) halo-sustituido, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil C_1-C_6)amino, alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), di-alquilamino (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), arilo, aril-alquilo (C_1-C_6), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C_1-C_6), un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado, un heterocicliil-A-alquilo (C_1-C_6) de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado y un cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) parcial o completamente saturado y, cuando ninguno de R^6 y R^7 es fenilmetilo, R^1 se selecciona entre dicho grupo y cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado;

en que heteroaril-A se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, 2-piridilo, piridazinilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazinilo y pirazolilo,

y el heterociclo-A parcial o completamente saturado se selecciona entre el grupo que consiste en piranilo, morfolinilo y tetrahidrofuranilo,

y en donde el arilo, heteroaril-A, heterociclo-A parcial o completamente saturado o el grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o parte de un grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) halo-sustituido, -OH, alquilo (C_1-C_3), -CN y alquilo (C_1-C_3) halo-sustituido;

R^2 es $-CH_2C(O)N(R^6)(R^7)$;

cada R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi (C_1-C_6), -OH, halo, -CN, $-NH_2$ y $-NO_2$;

uno de R^6 y R^7 es alquilo (C_3-C_6) o un cicloalquilo (C_3-C_7) parcial o completamente saturado y el otro de R^6 y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyen-

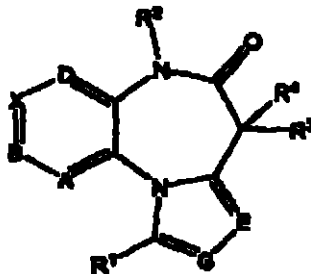
216
25

tes independientemente seleccionados entre el grupo que
consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-
sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆)
y alcoxi (C₁-C₃); fenilmetilo en el que el resto fenilo es-
5 tá opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes inde-
pendientemente seleccionados entre el grupo que consiste en
-OH, -CN, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃)
halo-sustituido y alcoxi (C₁-C₃); o heteroaril-B opcional-
mente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente
10 seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN,
halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-
sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₃); y en que hete-
roaril-B se selecciona entre el grupo que consiste en tie-
nilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo,
15 3- ó 4-piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazo-
lilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo; o
una sal del mismo.

217/228

Resumen

Esta invención se refiere a agonistas CCK-A de fórmula



en que R^1 - R^4 , A, B, X, D, E y G son como se definen en
5 la memoria descriptiva, así como, entre otras cosas, las
composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y
los métodos para usar los compuestos y composiciones. Los
compuestos son útiles para tratar la obesidad.

218-225

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F. Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América.

Fecha de expedición: 16.06.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25191A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001469
Fecha de presentación internacional: 13.05.2005
Fecha de prioridad: 25.05.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

219 224

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del
Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel: +49-30 25901 - 0,
Fax: +49-30 25901 - 840.

Funcionario Autorizado: Geier, A
Tel: + 49 30 25901-706

220-115

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25191A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001469
Fecha de presentación internacional: 13.05.2005
Fecha de prioridad: 25.05.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 487/00 C07D 487/04
Solicitante: PFIZER PRUDUCTS INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

221 226

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 11.07.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 16.06.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel: +49-30 25901 - 0
Fax: +49-30 25901 - 840

Funcionario Autorizado: Krische, D
Tel: + 49 30 25901-

222 22A

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 – 89 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas

223 228

- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituída".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 14 relacionada a la aplicación industrial

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 14 relacionada a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

224 229

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-13,15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La reivindicación 14 se relaciona con materia considerada cubierta por esta Autoridad por las provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: SHERRILL, RONALD G. ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, 2001, páginas 1145-1148, XP002341416
D2: WO 95/28391 A (GLAXO WELLCOME INC; AQUINO, CHRISTOPHER, JOSEPH; DEZUBE, MILANA; HENKE) 26 de octubre de 1995
D3: DE 24 26 305 A1 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 2 de enero de 1975
D4: DE 23 18 673 A1 (C.H. BOEHRINGER SOHN, 6507 INGELHEIM) 7 de noviembre de 1974

2 NOVEDAD

Los documentos D1 y D2 divulgan benzodiazepinas, y los compuestos divulgados en los documentos D3 y D4 carecen del grupo R^2 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$. La materia de las reivindicaciones 1 a la 15 por lo tanto es novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

3 NIVEL INVENTIVO

El problema planteado por la presente solicitud es intentar proporcionar agonistas CCK-A para tratar la obesidad. Este problema es resuelto por los tri- hasta hexa-azabenzozulenos tricíclicos de la fórmula (I) lo cual es creíble a la luz de los resultados de prueba resumidos en la página 88 de la descripción.

Los documentos D1 y D2, los cuales son considerados en representar el estado de la técnica más relevante con respecto a la actividad deseada, divulgan benzodiazepinas para el mismo uso (ver los pasajes citados en el reporte de búsqueda). A partir de esto, la materia de la reivindicación independiente 1 difiere en que el sistema anular bicíclico es extendido a uno tricíclico.

El problema a resolverse por el presente invento puede entonces considerarse por intentar proporcionar agonistas CCK-A adicionales para el tratamiento de la obesidad. Se considera que la solución a este problema propuesto en la reivindicación 1 de la presente solicitud posee un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) puesto que la

226 231

modificación estructural de los compuestos divulgados en los documentos D1 y D2 no puede ser considerada obvia para aquella persona experta en el estado de la técnica. . . .

Para los compuestos divulgados en los documentos D3 y D4, tener el mismo sistema anular tricíclico como los compuestos reivindicados en la presente solicitud, están reportadas actividades sedativas, anti-convulsivas y similares. Un uso como agonista CCK o para el tratamiento de la obesidad no se menciona. Por lo tanto, la persona experta en el estado de la técnica no consideraría estos documentos para resolver el problema anterior.

Las reivindicaciones dependientes 2-12, la reivindicación de composición 13, la reivindicación de uso 14 y la reivindicación de compuesto 15 que describen intermedios para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) también cumplen con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y nivel inventivo.

4 APLICACIÓN INDUSTRIAL

Para la evaluación de la reivindicación 14 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embrago, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem VIII

El grupo "heterociclo-B" usado en la página 91, líneas 17 y 24, lo cual constituye una posibilidad para los sustitutos R⁸, R⁹ y R¹⁰ parece no estar definido.

Los términos "arilo" y "arilo(C₁-C₆)alquilo" usados en las reivindicaciones 1 y 15 son ambiguos y poco claros y dejan al lector con dudas con respecto al significado de las características técnicas a las cuales se refieren, y por lo tanto dejando la definición de la materia de dichas reivindicaciones no claras (Artículo 6 del PCT). Deberían haberse definido según la descripción.

La inclusión de profármacos de los compuestos de la fórmula (I) en la reivindicación 1 no es aceptable, puesto que no está claro de qué manera los compuestos puedan modificarse para asegurar una conversión lo suficientemente rápida hacia los agentes activos, y por lo tanto dejando la definición de la materia de dicha reivindicación poco clara (Artículo 6 del PCT).

La referencia de las reivindicaciones 9 y 10 a las reivindicaciones 1-8 parece estar errada, puesto que X¹ solo se define a partir de la reivindicación 5 hacia delante.

PATENT COOPERATION TREATY

Kennedy
S
227 228

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

16.06.2006

Applicant's or agent's file reference
PC25191A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001469

International filing date (day/month/year)
13.05.2005

Priority date (day/month/year)
25.05.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office - Glitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Geier, A
Tel. +49 30 25901-708



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

228 225

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 PC25191A	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA418
International application No. PCT/IB2005/001489	International filing date (day/month/year) 13.05.2005	Priority date (day/month/year) 25.05.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D487/D0 C07D487/D4			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.			
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 7 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 electronic 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 report ☐ 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 11.07.2005		Date of completion of this report 16.06.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Giltachiner Str. 103 D-10058 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840		Authorized officer Kirsche, D Telephone No. +49 30 25901- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

229 25
International application No.
PCT/IB2005/001469

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

1-89 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 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."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

230 255
International application No.
PCT/B2005/001469

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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item III.

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- D1 : SHERRILL, RONALD G. ET AL.: BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, vol. 11, 2001, pages 1145-1148, XP002341416
D2 : WO 95/28391 A (GLAXO WELLCOME INC; AQUINO, CHRISTOPHER,
JOSEPH; DEZUBE, MILANA; HENKE) 26 October 1995 (1995-10-26)
D3 : DE 24 26 305 A1 (E.R. SQUIBB & SONS, INC) 2 January 1975 (1975-01-02)
D4 : DE 23 18 673 A1 (C.H. BOEHRINGER SOHN, 6507 INGELHEIM) 7 November
1974 (1974-11-07)

2 NOVELTY

Documents D1 and D2 disclose benzodiazepines, and the compounds disclosed in documents D3 and D4 lack the $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ group R^2 .

The subject-matter of claims 1 to 15 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

3 INVENTIVE STEP

The problem underlying the present application is the provision of CCK-A agonists for treating obesity. This problem is solved by the tricyclic tri- to hexaazabenzazulenes of formula (I) which is credible in view of the test results summarised on page 88 of the description.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

232 237
International application No.
PCT/B2005/001469

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. 14 regarding industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. claim 14 regarding industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ 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

Documents D1 and D2, which are considered to represent the most relevant state of the art with regard to the desired activity, disclose benzodiazepines for the same use (see the passages cited in the search report). From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that the bicyclic ring system is extended to a tricyclic one.

The problem to be solved by the present invention may thus be regarded as the provision of further CCK-A agonists for treating obesity. The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT) as the structural modification of the compounds disclosed in documents D1 and D2 can not be regarded as obvious to the person skilled in the art.

For the compounds disclosed in documents D3 and D4, having the same tricyclic ring system as the compounds claimed in the present application, sedative, anticonvulsant and similar activities are reported. A use as CCK agonist or for treating obesity is not mentioned. Therefore the person skilled in the art would not consider these documents for solving the aforementioned problem.

The dependent claims 2-12, the composition-claim 13, the use claim 14 and compound claim 15 describing intermediates for the preparation of the compounds of formula (I) also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

4 INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present claim 14 on the question whether they are 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.

R Item VIII.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

234 25
International application No.

PCT/IB2005/001469

The group "heterocycle-B" used on page 91, lines 17 and 24, which constitutes one possibility for the substituents R^8 , R^9 and R^{10} appears not to be defined.

The terms "aryl" and "aryl(C_1 - C_6)alkyl" used in claims 1 and 15 are vague and unclear and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT. They should have been defined according to the description.

The inclusion of prodrugs of the compounds of formula (I) in claim 1 is not acceptable, since it is not clear in which way the compounds may be modified to ensure a sufficiently fast conversion to the active agents, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear (Article 6 PCT).

The reference of claims 9 and 10 to claims 1-8 seems to be erroneous, as X^1 is only defined from claim 5 onwards.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

Edgar Nuño
Firma Responsable

Fecha 8-11-06

Camera 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

OLARTE RAISBECK

236
06/21

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-113679-00000-0000
Fec: 2006-11-08 17:17:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trá. 11 PATENTERYII
Ers: 379 FASE NACIONALII
Asi 411 PRESENTACION Folio: 239

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

**PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

25-12-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

tro

☐

Cual

Número

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta

TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1. KIMBERLY O'KEEFE CAMERON, 2. RICHARD LOUIS ELLIOT, 3.
MARLYS HAMMOND

Dirección: (1 y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, E.U.A.

3. 110 Gleneagles Drive, Blue Bell, Pennsylvania 19422, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1, 2, 3) ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001469

Fecha

Mayo 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/116034

Fecha

Diciembre 8, 2005

6

Título (54) DERIVADOS DE TETRAAZABENZO [E] AZULENO Y SUS ANALOGOS

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, 487/14, 519/00, A61K 31/551,
A61P 43/00

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

60/574.033

9

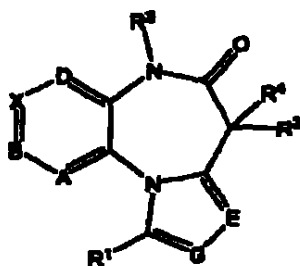
Comprobante de pago No. 06-86.182

Fecha

Noviembre 8, 2006

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que A, B, X, D, E y G son independientemente
5 -C(R⁵)- o -N-;

con la condición de que no más de dos de A, B, X y D
son N al mismo tiempo y al menos uno de E y G es N;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo
(C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alquilamino
10 (C₁-C₆), di(alquil C₁-C₆)amino, alquilamino (C₁-C₆)-alquilo
(C₁-C₆), di-alquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-
alquilo (C₁-C₆), heteroaril-A, heteroaril-A-alquilo (C₁-C₆),
un heterociclo-A de 4 a 7 miembros parcial o completamente
saturado, un heterociclil-A-alquilo (C₁-C₆) de 4 a 7 miem-
15 bros parcial o completamente saturado y un cicloalquil (C₃-
C₇)-alquilo (C₁-C₆) parcial o completamente saturado y,
cuando ninguno de R⁵ y R⁷ es fenilmetilo, R¹ se selecciona
entre dicho grupo y cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o comple-
tamente saturado;

20 en que heteroaril-A se selecciona entre el grupo que
consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, 2-
piridilo, piridazinilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo,
imidazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ben-
zotiofenilo, benzofuranilo, pirazinilo y pirazolilo,

25 y el heterociclo-A parcial o completamente saturado se
selecciona entre el grupo que consiste en piranilo, morfo-
linilo y tetrahydrofuranilo,

238 242
272

y en donde el arilo, heteroaril-A, heterociclo-A parcial o completamente saturado o el grupo cicloalquilo parcial o completamente saturado o parte de un grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) halo-sustituido, -OH, alquilo (C₁-C₃), -CN y alquilo (C₁-C₃) halo-sustituido;

R² es -CH₂C(O)N(R⁶)(R⁷);

uno de R³ y R⁴ es H, halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R³ y R⁴ es -C(R⁸)(R⁹)(R¹⁰); o

R³ y R⁴ se toman conjuntamente para formar =CHR¹¹;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, alcoxi (C₁-C₆), -OH, halo, -CN, -NH₂ y -NO₂;

uno de R⁶ y R⁷ es alquilo (C₃-C₆) o un cicloalquilo (C₃-C₇) parcial o completamente saturado y el otro de R⁶ y R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₃); fenilmetilo en el que el resto fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-sustituido y alcoxi (C₁-C₃); o heteroaril-B opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN, halo, alquilo (C₁-C₆) halo-sustituido, alcoxi (C₁-C₃) halo-sustituido, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₃); y en que dicho heteroaril-B se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, 3- ó 4-piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo y pirazolilo;

239 214

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

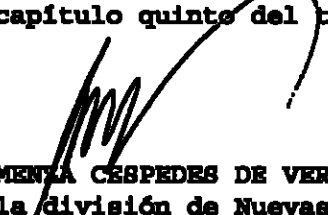
REFERENCIA	Radicación No.	6 113679
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001469
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14655

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.

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 DIC. 2006 aalvarado