06-98582

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 06-98582

54. **TITULO** ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE CALCITONINA (CGRP) HETEROCICLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

PETITORIO

1

AS: 102.119

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Es Rad: 06-096562- -00000-0000
Fec: 2006-09-29 17:19:44 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYM
Eve: 370 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 391

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 29-10-06

1 SOLICITUD DE:

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

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY** Dirección: P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos Lugar de Constitución: Estados Unidos Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Andrew P. Degnan, Xiaojun Han, Gene M. Dubowchik, John E. Macor Dirección: 123 York Street, Apt. 22P, New Haven, CT 06511, US; 65 Ridgecrest Drive, Cheshire, CT 06410, US; 65 Spring Street, Middlefield, CT 06455, US; 20 Landon's Way, Guilford, CT 06437, Estados Unidos de América (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/010330 Fecha 28-03-2005
Publicación Internacional No. WO 2005/095383 A1 Fecha 13-10-2005

Título (54): **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE CALCITONINA (CGRP) HETEROCICLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61K 31/444, A61P 25/06

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	29-03-2004	60/557,408

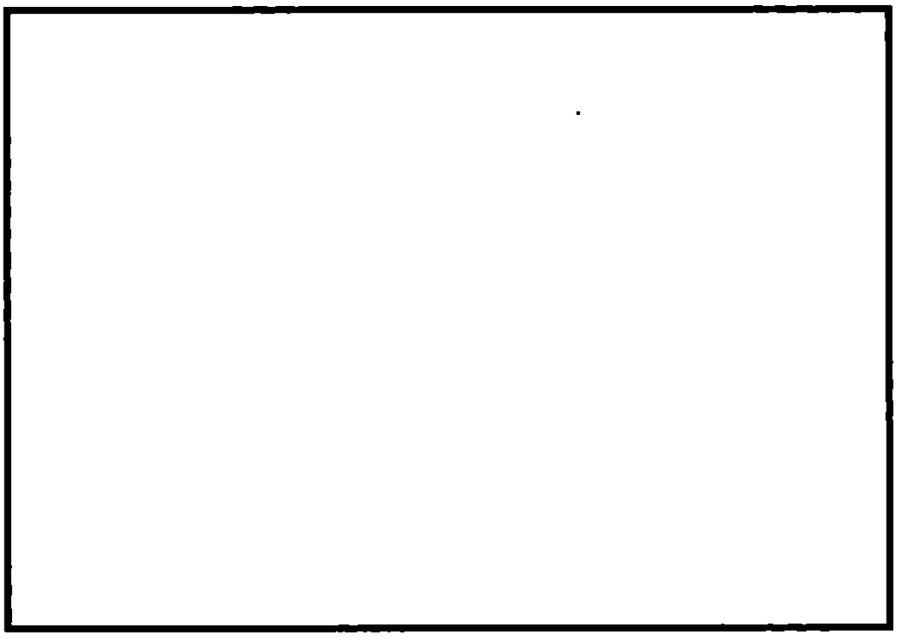
9 Comprobante de pago No. 06-59,358 **Fecha** 25-09-2006

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

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $443.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resu men, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros - Documentos PCT
  Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098582- -00000-0000
Fec: 2006-09-29 17:18:44 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tot: 11 PATENTES
Evo: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 39,358
FECHA : AGOSTO 4 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
BRICARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	34972410	03/08/2006	39,490,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

AS:102119

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095383 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/14, A61K 31/444, A61P 25/06

(21) International Application Number: PCT/US2005/010330

(22) International Filing Date: 28 March 2005 (28.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/557,408 29 March 2004 (29.03.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DEGNAN, Andrew P. [US/US]; 123 York Street, Apt. 22P, New Haven, CT 06511 (US). HAN, Xiaojun [CN/US]; 65 Ridgecrest Drive, Cheshire, CT 06410 (US). DUBOWCHIK, Gene M. [US/US]; 65 Spring Street, Middlefield, CT 06455 (US). MACOR, John E. [US/US]; 20 Landon's Way, Guilford, CT 06437 (US).

(74) Agents: MAKUJINA, Shah et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, 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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

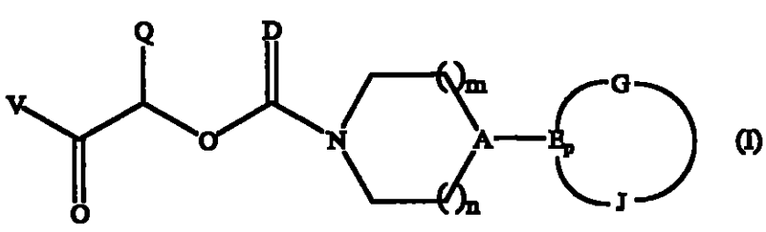
Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

(54) Title: HETEROCYCLIC CGRP ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of Formula (I) as antagonists of calcitonin gene-related peptide receptors ("CGRP-receptor"), pharmaceutical compositions comprising them, methods for identifying them, methods of treatment using them and their use in therapy for treatment of neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine and other headaches, thermal injury, circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of CGRP-receptors.

WO 2005/095383 A1

HETEROCYCLIC CGRP ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel small molecule antagonists of calcitonin gene-related peptide receptors ("CGRP-receptor"), pharmaceutical compositions comprising them, methods for identifying them, methods of treatment using them and their use in therapy for treatment of neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine, cluster headache and other headaches, thermal injury, circulatory shock, flushing associated with menopause, airway inflammatory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of CGRP-receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a naturally occurring 37-amino-acid peptide first identified in 1982 (Amara, S. G. et al, *Science* 1982, *298*, 240-244). Two forms of the peptide are expressed (αCGRP and βCGRP) which differ by one and three amino acids in rats and humans, respectively. The peptide is widely distributed in both the peripheral (PNS) and central nervous system (CNS), principally localized in sensory afferent and central neurons, and displays a number of biological effects, including vasodilation.

When released from the cell, CGRP binds to specific cell surface G protein-coupled receptors and exerts its biological action predominantly by activation of intracellular adenylate cyclase (Poyner, D. R. et al, *Br J Pharmacol* 1992, *105*, 441-7; Van Valen, F. et al, *Neurosci Lett* 1990, *119*, 195-8.). Two

classes of CGRP receptors, $CGRP_1$ and $CGRP_2$, have been proposed based on the antagonist properties of the peptide fragment CGRP(8–37) and the ability of linear analogues of CGRP to activate $CGRP_2$ receptors (Juaneda, C. et al. *TiPS* 2000, *21*, 432-438). However, there is lack of molecular evidence for the $CGRP_2$ receptor (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, *23*, 51-53). The $CGRP_1$ receptor has three components: (i) a 7 transmembrane calcitonin receptor-like receptor (CRLR); (ii) the single transmembrane receptor activity modifying protein type one (RAMP1); and (iii) the intracellular receptor component protein (RCP) (Evans B. N. et al., *J Biol Chem.* 2000, *275*, 31438-43). RAMP1 is required for transport of CRLR to the plasma membrane and for ligand binding to the CGRP-receptor (McLatchie, L. M. et al, *Nature* 1998, *393*, 333-339). RCP is required for signal transduction (Evans B. N. et al., *J Biol Chem.* 2000, *275*, 31438-43). There are known species-specific differences in binding of small molecule antagonists to the CGRP-receptor with typically greater affinity seen for antagonism of the human receptor than for other species (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, *23*, 51-53). The amino acid sequence of RAMP1 determines the species selectivity, in particular, the amino acid residue Trp74 is responsible for the phenotype of the human receptor (Mallee et al. *J Biol Chem* 2002, *277*, 14294-8).

Inhibitors at the receptor level to CGRP are postulated to be useful in pathophysiologic conditions where excessive CGRP receptor activation has occurred. Some of these include neurogenic vasodilation, neurogenic inflammation, migraine, cluster headache and other headaches, thermal injury, circulatory shock, menopausal flushing, and asthma. CGRP receptor activation has been implicated in the pathogenesis of migraine headache (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001;15(10):745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, *53*, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, *135*, 356-362.). Serum levels of CGRP are elevated during migraine (Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-7) and treatment with anti-migraine drugs returns CGRP levels to normal coincident with alleviation of headache (Gallai V. et al. *Cephalalgia* 1995;15: 384-90). Migraineurs exhibit elevated basal CGRP levels compared to controls (Ashina M, et al., Pain. 2000;86(1-2):133-8.2000). Intravenous CGRP infusion

produces lasting headache in migraineurs (Lassen LH, et al. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):54-61). Preclinical studies in dog and rat report that systemic CGRP blockade with the peptide antagonist CGRP(8-37) does not alter resting systemic hemodynamics nor regional blood flow (Shen, Y-T. et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2001, *298*, 551-8). Thus, CGRP-receptor antagonists may present a novel treatment for migraine that avoids the cardiovascular liabilities of active vasoconstriction associated with non-selective 5-$HT_{1B/1D}$ agonists, 'triptans' (e.g., sumatriptan).

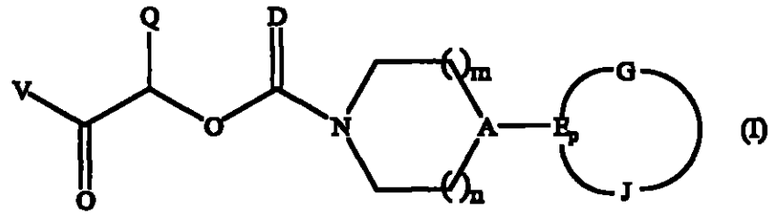
There are various *in vivo* migraine models known in the literature (see De Vries, P. et al, *Eur J Pharmacol* 1999, *375*, 61-74). Some electrically stimulate the trigeminal ganglion and measure dilation of the intracranial vessels which they innervate (e.g., Williamson et al. *Cephalalgia* 1997 17:518-24). Since facial arteries are also innervated by the trigeminal nerve, other models study changes in facial blood flow induced by electrical trigeminal activation (e.g., Escott et al. *Brain Res* 1995 669:93). Alternatively, other peripheral nerves (e.g., saphenous) and vascular beds (e.g., abdominal blood flow) are also studied (e.g., Escott et al. *Br J Pharmacol* 1993 *110*, 772-6;). All models have been shown to be blocked by pretreatment with the peptide antagonist CGPR(8-37) a peptide fragment that is absent the 1st seven residues, or by a small molecule CGRP-receptor antagonist. In some instances, exogenous CGRP has been used as a stimulus. However, these models are all invasive terminal procedures, and none have shown the clinically important abortive effect of reversing an established increase in artery dilation or increased blood flow using post-treatment of a CGRP-receptor antagonist. Williamson et al. Cephalalgia 1997 17:518-24, and Williamson et al. Cephalalgia. 1997 17:525-31: used *inter alia* i.v. CGRP as a stimulus to increase intracranial dural artery diameter in sodium pentobarb anesthetized rats employing a terminal 'intravital' procedure that involved drilling to thin the skull and the creation of a closed cranial window to visualize dural arteries. The effect was blocked by pretreatment with i.v. CGRP(8-37). Escott et al. Brain Res 1995 669:93; *inter alia* drilled into the rat skull and used brain electrodes to electrically stimulate the trigeminal ganglion and measured laser Doppler facial blood flow in a terminal

procedure in sodium pentobarb anesthetized rats involving neuromuscular blockade, tracheal intubation and artificial ventilation. The effect was blocked by pretreatment with CGRP(8-37). Escott et al. *Br J Pharmacol* 1993 *110*, 772-6; *inter alia* used intradermal (i.d.) CGRP as the stimulus to increase blood flow in rat abdominal skin of sodium pentobarb anesthetized animals outfitted with cannulated jugular veins for anesthetic and drug delivery. The effect was blocked by pretreatment with i.v. CGRP(8-37). Chu et al. *Neurosci Lett* 2001 *310*, 169-72 used *inter alia* i.d. CGRP as the stimulus in rats and measured laser Doppler changes in blood flow in the skin of the back in a terminal method using sodium pentobarb anesthetized and tracheal cannulated animals; and showed pretreatment blockade by continuous release of CGRP(8-37) from subcutaneously (s.c.) implanted osmotic pumps. Hall et al *Br J Pharmacol* 1995 *114*, 592-7 and Hall et al *Br J Pharmacol* 1999 *126*, 280-4 *inter alia* used topical CGRP to increase hamster cheek pouch arteriole diameter, and i.d. CGRP to increase blood flow in rat dorsal skin of sodium pentobarb anesthetized animals outfitted with cannulated jugular veins for anesthetic and drug delivery. The effect was blocked by pretreatment with i.v. CGRP(8-37). Doods et al. Br J Pharmacol. 2000 Feb;129(3):420-3 *inter alia* drilled into the skull of the marmoset (new world monkey) and used brain electrodes to produce electrical stimulation of the trigeminal ganglion and measured facial blood flow in an invasive terminal procedure involving neuromuscular blockade and artificial ventilation of sodium pentobarbital anesthetized primates. Increase in flow was blocked by pre-treatment of a small molecule CGRP antagonist. *See also* WO 03/272252 Isolated DNA Molecules Encoding Humanized Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor, Related Non-Human Transgenic Animals and Assay Methods. Thus the method of the present invention procedure being *inter alia* a non-invasive survival model in primates measuring exogenous CGRP-induced changes in facial blood flow and demonstrating pre- and post-treatment effects of peptide and small molecule CGRP antagonists in spontaneously breathing isoflurane anesthetized marmosets who recover from the procedure offers significant advantages.

A number of non-peptidic, small molecule CGRP-receptor antagonists have been recently reported. WO 97/09046 and equivalents disclose *inter alia* quinine and quinidine related compounds which are ligands, in particular antagonists, of CGRP-receptor. WO 98/09630 and WO 98/56779 and equivalents disclose *inter alia* variously substituted, nitrobenzamide compounds as CGRP-receptor antagonists. WO 01/32649, WO 01/49676, and WO 01/32648 and equivalents disclose *inter alia* a series of 4-oxobutanamides and related cyclopropane derivatives as CGRP-receptor antagonists. WO 00/18764, WO 98/11128 and WO 00/55154 and equivalents disclose *inter alia* benzimidazolinyl piperidines as antagonists to CGRP-receptor. Unrelated to CGRP, a series of somatostatin antagonists have been disclosed in WO 99/52875 and WO 01/25228 and equivalents. *See also* U.S. 6,344,449, U.S. 6,313,097, U.S. 6,521,609, U.S. 6,552,043, US 20030181462, US20030191068 and WO 03/076432 and related applications. Thus, novel CGRP-receptor antagonists effective for the treatment of neurogenic inflammation, migraine and other disorders would be greatly advantageous.

SUMMARY OF THE INVENTION

Thus according to a first embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds of Formula (I)



(I)

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof

wherein

V is $-N(R^1)(R^2)$ or OR^4;

R^4 is H, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl or $(C_{1-4}$alkylene$)_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, quinuclidyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl,

furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino or dioxolanyl; and

$R^{4'}$ is optionally substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl; and

$R^{4'}$ optionally contains 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the ring structure of $R^{4'}$;

R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -C_{1-6}alkylene-amino$(C_{1-3}alkyl)_2$, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, adamantyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino and dioxolanyl; and

R^1 and R^2 are each optionally and independently substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of

halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

R^1 and R^2 optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising R^1 and R^2;

wherein L^1 is optionally and independently interrupted from the nitrogen to which it is attached by L^2, wherein L^2 is independently C_{1-3}alkylene or C_{1-3}alkylidene; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is azetidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino or thiomorpholino;

wherein X is optionally substituted with Y, wherein

Y is dioxolanyl, C_{1-9}alkyl, C_{2-9}alkenyl, C_{2-9}alkynyl, C_{1-4}alkylamino, C_{1-4}dialkylamino, C_{1-4}alkoxy, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, imidazolidinonyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, pyridyl, pyrimidinyl, dihydrobenzimidazolonyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino, benzothiazolyl, benzisothiazolyl or thiomorpholino;

and wherein X and Y are

optionally interrupted with Z,

wherein Z is –NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, NC(O)NH_2, -NH-, -C_{1-3}alkylene-, -C_{1-3}alkylene-, -C_{1-3}alkenylene-NHC(O)O-C_{1-3}alkylene-; and

optionally and independently substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, C_{1-4}alkyl, amino, C_{1-3}alkylamino, -C_{1-6}alkylene-amino$(C_{1-3}alkyl)_2$, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

X and Y optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising X and Y;

provided that if X is substituted with Y, and if X and Y are not interrupted with Z, then

X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety;

Q is Q' or Q";

wherein

Q' is $(S^y)_sR^3$; and

Q" is $NH(S^y)_sR^3$, $NHC(O)(S^y)_sR^3$, $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, $O(S^y)_sR^3$, $(S^y)_sNHR^3$, $(S^y)_sNHC(O)R^3$, $(S^y)_sNHC(O)OR^3$, $(S^y)_sNHC(O)NHR^3$ or $(S^y)_sOR^3$;

wherein S^y is C_{1-3}alkylene or C_{1-3}alkylidene and s is 0 or 1;

R^3 is R^{3a} or R^{3b}

wherein

R^{3a} is

(i) a heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to five of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S and said heterocycle optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused rings;

(ii) a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle;

(iii) C_{3-7}cycloalkyl;

(iv) carbazolyl, fluorenyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-4}alklylene-phenyl, or napthyl; or

(v) C_{1-8}alkyl, C_{2-7}alkenyl, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ or C_{2-7}alkynyl; and

wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylenephenyl, -C_{1-3}alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$;

$R^{3'}$ is H or -C_{1-6}alkyl;

provided that if R^{3a} is , $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$, then said $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$ are unsubstituted;

R^{3b} is R^{3a} but is not phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1H-indol-3-yl, 1-methyl-1H-indol-3-yl, 1-formyl-1H-indol-3-yl, 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-imidazolyl, 1-methyl-4-imidazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, thiazolyl, 1H-indazol-3-yl, 1-methyl-1H-indazol-3-yl, benzo[b]fur-3-yl, benzo[b]thien-3-yl, pyridinyl, quinolinyl or isoquinolinyl; optionally substituted in the carbon skeleton with mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by branched or unbranched alkyl groups, C_{3-8} -cycloalkyl groups, phenylalkyl groups, alkenyl, alkoxy, phenyl, phenylalkoxy,

trifluoromethyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, carboxy, dialkylaminoalkyl, dialkylaminoalkoxy, hydroxy, nitro, amino, acetylamino, propionylamino, benzoyl, benzoylamino, benzoylmethylamino, methylsulphonyloxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkanoyl, cyano, tetrazolyl, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, furyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphinyl- or trifluoromethylsulphonyl groups;

wherein said substituents may be the same or different and the above-mentioned benzoyl, benzoylamino- and benzoylmethylamino groups may in turn additionally be substituted in the phenyl moiety by a fluorine, chlorine or bromine atom, or by an alkyl, trifluoromethyl, amino or acetylamino group;

D is O, NCN or NSO_2C_{1-3}alkyl;

A is C, N, CH or COH;

m and n are independently 0, 1 or 2;

provided that

if m and n are 0, then A is not N;

if m is 2, then n is not 2; or

if n is 2, then m is not 2;

E is N, CH or C;

p is 0 or 1;

if p is 1, then G, J and E together form A^x or A^y;

A^x is a fused heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle

containing one to four of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and

optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused heterocycle;

A^y is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and

optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle;

wherein A^x and A^y are optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, halo, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; or

if p is 0 such that G and J are each attached to A, then A is C, and G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA' or GJA";

wherein

GJA' is A^x or A^y; and

GJA" is A^x or A^y;

provided that

A^x is not a 1,3-diaza-fused heterocycle; and

A^y is not a 1,3-diaza-heterocycle;

and further provided that

if Q is Q", then R^3 is R^{3a}; and

if Q is Q', then

R^3 is R^{3b} ; or

R^3 is R^{3a}, p is 0 and G, J and A together form GJA".

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and R^3 is R^{3b}.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q', R^3 is R^{3a} and p is 0 such that G, J and A together form GJA".

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$ and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$, S^y is methylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q'.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q', Q' is $(S^y)_s R^3$, and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q', Q' is $(S^y)_s R^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q', Q' is $(S^y)_s R^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q".

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NH(S^y)_sR^3$.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NH(S^y)_sR^3$ and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NH(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NH(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)(S^y)_sR^3$.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)(S^y)_sR^3$ and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)O(S^y)_sR^3$.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)O(S^y)_sR^3$ and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$ and s is 0.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and Q" is $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylidene and s is 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is OR^4.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is OR^4 and R^4 is C_{1-6}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein

V is $-N(R^1)(R^2)$ or OR^4;

R^4 is H, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, $(C_{1-4}\text{alkylene})_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, quinuclidyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl,

oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino or dioxolanyl; and

$R^{4'}$ is optionally substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

$R^{4'}$ optionally contains 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the ring structure of $R^{4'}$;

R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkylene-amino$(C_{1-3}alkyl)_2$, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino and dioxolanyl; and

R^1 and R^2 are each optionally and independently substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

R^1 and R^2 optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising R^1 and R^2;

wherein L^1 is optionally interrupted from the nitrogen to which it is attached by L^2, wherein L^2 is C_{1-3}alkylene; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino or thiomorpholino;

wherein X is optionally substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkylamino, C_{1-4}dialkylamino, C_{1-4}alkoxy, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, imidazolidinonyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, pyridyl, pyrimidinyl, dihydrobenzimidazolonyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino, benzothiazolyl, benzisothiazolyl or thiomorpholino;

and wherein X and Y are optionally interrupted with Z, wherein Z is –NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, $NC(O)NH_2$, -NH-, -C_{1-3}alkylene-, -

C_{1-3}alkylene-NHC(O)O-C_{1-3}alkylene-; and

optionally and independently substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, C_{1-4}alkyl, amino, C_{1-3}alkylamino, -C_{1-6}alkylene-amino(C_{1-3}alkyl)$_2$, (C_{1-3}alkyl)$_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

X and Y optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising X and Y;

provided that if X is substituted with Y, and if X and Y are not interrupted with Z, then

X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^4 is H, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl or (C_{1-4}alkylene)$_{0-1}R^{4'}$; $R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, quinuclidyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl,

isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino or dioxolanyl; and $R^{4'}$ is optionally substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^4 is H, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl or $(C_{1-4}alkylene)_{0-1}R^{4'}$; $R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, quinuclidyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino or dioxolanyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^4 is H, C_{1-6}alkyl or $(C_{1-4}alkylene)_{0-1}R^{4'}$; $R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and

R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, $-C_{1-6}$alkylene-amino$(C_{1-3}alkyl)_2$, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, adamantyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl,

pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino and dioxolanyl; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino or 0thiomorpholino;

wherein X is substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, imidazolidinonyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, pyridyl, pyrimidinyl, dihydrobenzimidazolonyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino, benzothiazolyl, benzisothiazolyl or thiomorpholino;

and wherein X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and

R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is piperidinyl or morpholino;

wherein X is substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl, C_{1-4}alkyl or piperidinyl; and wherein X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X, wherein X is piperidinyl, piperazinyl or morpholino; wherein X is substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl, phenyl, pyridyl, piperazinyl, piperidinyl or C_{1-4}alkyl; and wherein X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X, wherein X is piperidinyl; wherein X is substituted with Y, wherein Y is piperidinyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is morpholino;

wherein X is substituted with Y, wherein Y is C_{1-4}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is piperidinyl;

wherein X is substituted with Y, wherein Y is C_{1-4}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein V is $-N(R^1)(R^2)$ and wherein

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is piperidinyl;

wherein X is substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl;

and wherein X and Y share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein X and Y are not interrupted with Z.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first

aspect of the present invention wherein X and Y are not interrupted with Z; and X and Y share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a}.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b}.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to five of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to five of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S and said heterocycle optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused rings.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to five of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S and said heterocycle optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused rings; wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylphenyl, -C_{1-3}alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl,

C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, C_{1-6}alkoxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ is H or $-C_{1-6}$alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle; wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylphenyl, -C_{1-3}alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, C_{1-6}alkoxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ is H or $-C_{1-6}$alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is C_{3-7}cycloalkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is C_{3-7}cycloalkyl; wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylphenyl, -C_{1-3}alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, C_{1-6}alkoxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ is H or -C_{1-6}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is carbazolyl, fluorenyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-4}alklylene-phenyl, or napthyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is carbazolyl, fluorenyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-4}alklylene-phenyl, or napthyl; wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylphenyl, -C_{1-3}alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, C_{1-6}alkoxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ is H or -C_{1-6}alkyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first

aspect of the present invention wherein R^{3a} is C_{1-8}alkyl, C_{2-7}alkenyl, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ or C_{2-7}alkynyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^{3a} is C_{1-8}alkyl, C_{2-7}alkenyl, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ or C_{2-7}alkynyl; wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, $-O-C_{1-3}$alkylphenyl, $-C_{1-3}$alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, C_{1-6}alkoxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ is H or $-C_{1-6}$alkyl; provided that if R^{3a} is $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$, then said $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$ are unsubstituted.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a} and R^{3a} is phenyl, hydroxyphenyl, azetidinyl, napthyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynl, dihydroquinolinonyl, hydroquinolinonyl, quinolinyl, dihydroisoquinolinonyl, hydroisoquinolinonyl, isoquinolinyl, dihydroquinazolinonyl, hydroquinazolinonyl, quinazolinyl, dihydroquinoxalinonyl, hydroquinoxalinonyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, indazolyl, dihydrobenzimidazolonyl, hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, benzothienyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, benzofuranyl, benzdioxolanyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, indazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, triazolopyrimidinyl,

tetrahydropyrazolopyridinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a} and R^{3a} is phenyl, napthyl, indazolyl, benzimidazolinyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, benzothienyl, benzdioxolanyl, dihydroindolonyl, indolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, purinyl, carbazolyl, piperidinyl, triazolopyrimidinyl, tetrahydropyrazolopyridinyl; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a} and R^{3a} is dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, benzothienyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, benzofuranyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl or indazolyl; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

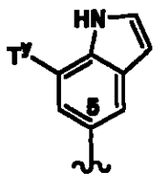
According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a} and R^{3a} is dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, indolyl, halonitrophenyl, halopyrimidine, halopurinyl, C_{1-3}alkyl-nitroaminopyrimidine, triazolopyrimidinyl, pyridyl, indazolyl, phenyl or benzdioxolanyl; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3a} and R^{3a} is naphthyl, phenyl-O-phenyl, or thienyl; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b}.

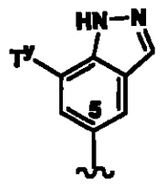
According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b} and R^{3b} is

1H-Indol-5-yl



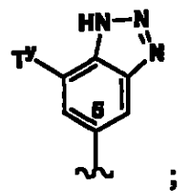
;

1H-Indazol-5-yl



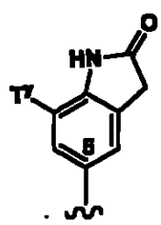
;

1H-Benzotriazol-5-yl



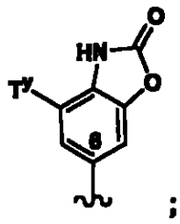
;

1,3-Dihydro-indol-2-on-5-yl



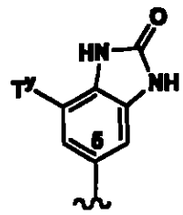
;

3H-Benzooxazol-2-on-6-yl



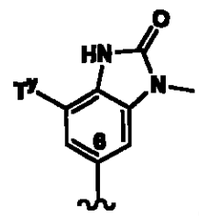
;

1,3-Dihydro-benzoimidazol-2-on-5-yl



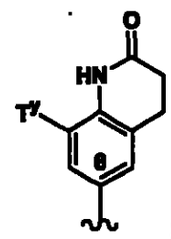
;

1-Methyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on-6-yl



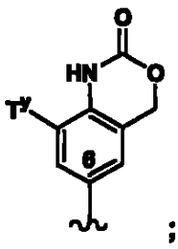
;

3,4-Dihydro-1H-quinolin-2-on-6-yl



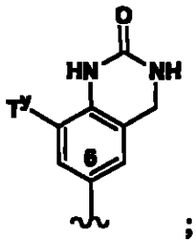
;

1,4-Dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-on-6-yl



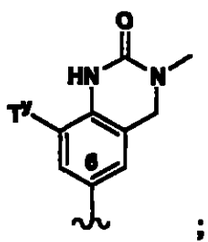
;

3,4-Dihydro-1H-quinazolin-2-on-6-yl



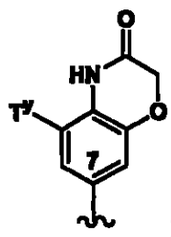
;

3-Methyl-3,4-dihydro-1H-quinazolin-2-on-6-yl



; or

4H-Benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl



;

wherein T^y is H, C_{1-4}alkyl, F, Cl, Br or nitrile.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b} and R^{3b} is azetidinyl, C_{1-6}alkyl,

C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynl, dihydroquinolinonyl, hydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, hydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, hydroquinazolinonyl, quinazolinyl, dihydroquinoxalinonyl, hydroquinoxalinonyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, 1H-indazol-5-yl, dihydrobenzimidazolonyl, hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 isR^{3b} and R^{3b} is dihydrobenzimidazolonyl, hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, 1H-indazol-5-yl, benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 isR^{3b} and R^{3b} is azetidinyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynl, dihydroquinolinonyl, hydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, hydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, hydroquinazolinonyl, quinazolinyl, dihydroquinoxalinonyl, hydroquinoxalinonyl,

quinoxalinyl, benzimidazolyl, 1H-indazol-5-yl, dihydrobenzimidazolonyl, hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 isR^{3b} and R^{3b} is azetidinyl, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynl, dihydroquinolinonyl, hydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, hydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, hydroquinazolinonyl, quinazolinyl, dihydroquinoxalinonyl, hydroquinoxalinonyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, 1H-indazol-5-yl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b} and R^{3b} is benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, purinyl, carbazolyl; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein R^3 is R^{3b} and R^{3b} is dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, indolyl, halonitrophenyl, halopyrimidinyl, halopurinyl, C_{1-3}alkyl-nitroaminopyrimidinyl, triazolopyrimidinyl, pyridyl, 1H-indazol-5-yl, phenyl or benzdioxolanyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and wherein said compounds have an absolute configuration of R.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q' and wherein said compounds have an absolute configuration of S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and wherein said compounds have an absolute configuration of R.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein Q is Q" and wherein said compounds have an absolute configuration of S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein m and n are each 1.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein D is O.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A is C.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A is CH.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A is N.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein E is N.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein E is CH.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein E is C.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein said compounds exhibit as described herein a CGRP Binding IC_{50} of less than 10 nM.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein said compounds exhibit as described herein a CGRP Binding IC_{50} of less than 100 nM.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein said compounds exhibit as described herein a CGRP Binding IC_{50} of less than 1000 nM.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 1; and G, J and E together form A^x or A^y.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 1; and G, J and E together form A^x.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 1; and G, J and E together form A^y.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^x is a fused heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to four of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused heterocycle.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^x is a fused heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to four of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^x is a fused heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to four of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S and wherein A^x is substituted with phenyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^x is a fused heterocycle described herein.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^y is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first

aspect of the present invention wherein A^y is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^y is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle; and wherein A^y is substituted with phenyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein A^y is a 4 to 6 membered heterocycle described herein.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA' or GJA".

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA'.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA".

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first

aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA' and GJA' is A^x.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA' and GJA' is A^y.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA" and GJA" is A^x.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA" and GJA" is A^y.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl, dihydrobenzoxazinyl, hydrobenzoxazinyl, dihydrobenzoxazinonyl, dihydrobenzimidazolonyl, dihydrobenzimidazolyl,

dihydro-benzthiazolonyl, dihydrobenzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, dihydroindolonyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholino; wherein said heterocycle is optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl, dihydrobenzoxazinyl, hydrobenzoxazinyl, dihydrobenzoxazinonyl, dihydrobenzimidazolonyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydro-benzthiazolonyl, dihydrobenzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, dihydroindolonyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholino; wherein said heterocycle is optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, furanyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl,

dihydrobenzofuranonyl, dihydroindolonyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholino; wherein said heterocycle is optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, piperazinyl or morpholino.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl, dihydrobenzoxazinyl, hydrobenzoxazinyl, dihydrobenzoxazinonyl, dihydrobenzimidazolonyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydro-benzthiazolonyl, dihydrobenzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, dihydroindolonyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholino.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl, dihydrobenzoxazinyl, hydrobenzoxazinyl and dihydrobenzoxazinonyl.

According to another embodiment of the first aspect of the present invention are provided compounds according to the first embodiment of the first aspect of the present invention wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of

said system containing A and wherein G, J and A together are form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl and dihydrobenzoxazinyl.

According to various embodiments of a second aspect of the present invention are provided pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula (I) as defined herein.

According to various embodiments of a third aspect of the present invention are provided methods of treating inflammation (particularly neurogenic inflammation), headache (particularly migraine), pain, thermal injury, circulatory shock, diabetes, Reynaud's syndrome, peripheral arterial insufficiency, subarachnoid/ cranial hemorrhage, tumor growth, flushing associated with menopause and other conditions the treatment of which can be effected by the antagonism of the CGRP receptor by the administration of pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula (I) as defined herein.

According to various embodiments of a fourth aspect of the present invention are uses of the compounds of the present invention selected from the group consisting of (a) immune regulation in gut mucosa (b) protective effect against cardiac anaphylactic injury (c) stimulating or preventing interleukin-1b(IL-1b)-stimulation of bone resorption (d) modulating expression of NK1 receptors in spinal neurons and (e) airway inflammatory diseases and chronic obstructive pulmonary disease including asthma. *See (a)* Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. Digestion (2002), 66(4), 197-203; *(b)* Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003),

367(3), 306-311; *(c)* The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. Journal of Tongji Medical University (2001), 21(4), 304-307, *(d)* Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. J. Neurosci. 2003 23 (5): 1816-1824. epartment of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 *(e)* Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozo; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. American Journal of Physiology (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970; *(f)* Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; and *(g)* Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218 all incorporated by reference herein.

According to various embodiments of a fifth aspect of the present invention are provided combinations of the compounds of the present invention with one or more agents selected from the group consisting of COX-2 inhibitors,

NSAIDS, aspirin, acetaminophen, triptans, ergotamine and caffeine for the treatment of migraine.

Other embodiments of the present invention may comprise a suitable combination of two or more of the embodiments and/or aspects disclosed herein.

Yet other embodiments of the present invention may comprise a suitable subset of an embodiment and/or aspect disclosed herein or combinations thereof.

Still yet other embodiments and aspects of the invention will be apparent according to the description provided below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The description of the invention herein should be construed in congruity with the laws and principals of chemical bonding. For example, it may be necessary to remove a hydrogen atom in order accommodate a substitutent at any given location.

As used herein, "heterocyclic" or "heterocycle" includes cyclic moieties containing one or more heteroatoms, (*e.g.*, O, N or S) said heterocycles include those that are aromatic and those that are not, *i.e.*, "alicyclic", unless otherwise specified.

As used herein, the term "fused bicyclic system" when describing for example a 5.6-fused bicyclic system containing 1 to 4 nitrogen atoms includes aromatic and alicyclic systems, *e.g.* indolizine, indole, isoindole, 3H-indole, indoline, indazole or benzimidazole.

If a substitutent is named generically, then any and all species of that genus comprise that aspect of the invention. For example, a substituent generically named as "pyrrolonyl" (the radical of "pyrrolone", a pyrrole having a carbonyl) includes pyrrol-2-onyls wherein the carbonyl is adjacent to the nitrogen and pyrrol-3-onyls wherein the carbonyl and nitrogen have an intervening methylene.

Similarly, the present invention comprises that a substituent may be attached at any and all suitable points of attachement on said substituent unless otherwise specified.

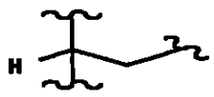
However, it is also understood that the compounds encompassed by the present invention are those that are chemically stable, i.e., heteroalicyclic substituents of the present invention should not be attached in such a way that a heteroatom in said heteroalicyclic substituent is alpha to a point of attachment wherein said point of attachment is also a heteroatom.

An embodiment or aspect which depends from another embodiment or aspect, will describe only the variables having values or provisos that differ from the embodiment or aspect from which it depends. If for example a dependent embodiment only addresses R^2, then the variables and provisos not related to R^2 should reflect that of the embodiment from which it depends.

If a variable is quantified with a value of zero, then a bond attaching said variable should no longer be represented.

As used herein, "alkylene" means a divalent alkane, *i.e.*, an alkane having two hydrogen atoms removed from said alkane (said hydrogen removed from two different carbon atoms when said alkane contains more than one carbon atom), *e.g.*, $-CH_2CH_2CH_2-$.

As used herein, "alkylidene" means an alkane having two hydrogen atoms removed from one carbon atom in said alkane, *e.g.*,



It should be understood that the alternating double bond designations in the six-membered ring of the 5,6-membered fused structure represented in Formula (I) are relative and represent the delocalized π orbital electrons of said ring.

As used herein, "aryl" or "ar-" includes phenyl or napthyl.

As used herein, "heterocyclic" or "heterocyclo" includes both heteroaryl and heteroalicyclic.

As used herein, "halo" or "halogen" includes fluoro, chloro, bromo and iodo and further means one or more of the same or different halogens may be substituted on a respective moiety.

Unless specificied otherwise, acyclic hydrocarbons such as alkyl, alkoxy, alkenyl and alkynyl may be branched or straight chained.

It is to be understood that the present invention may include any and all possible stereoisomers, geometric isomers, diastereoisomers, enantiomers, anomers and optical isomers, unless a particular description specifies otherwise.

As used herein, "Trp74", means that the 74th residue in RAMP1 is tryptophan (Mallee et al. *J Biol Chem* 2002, *277*, 14294-8) incorporated by reference herein.

As used herein "anti-migraine compound" includes any compound, peptide or peptide fragment (modified or unmodified) capable of reversing or attenuating CGRP-receptor mediated vasodilation, (*e.g.*, CGRP-receptor antagonists).

As used herein "test compound" includes any compound, peptide or peptide fragment (modified or unmodified) being tested to determine if it is capable of reversing or attenuating CGRP-receptor mediated vasodilation, (*e.g.*, putative CGRP-receptor antagonists).

As used herein, "CGRP-receptor agonist" includes any compound, peptide or peptide fragment (modified or unmodified) capable of inducing CGRP-receptor mediated vasodilation particularly by example αCGRP or βCGRP; other members of the calcitonin family, *e.g.* adrenomedullin; N-terminal CGRP fragments, *e.g.* CGRP(1-12) CGRP(1-15) and CGRP(1-22); C-terminal amide (NH2) versions of CGRP *e.g.*, CGRP(1-8+NH2), CGRP(1-13+NH2) or CGRP(1-14+NH2); and non-naturally occurring CGRP analogues *e.g.*, [Ala^1 ψ(CH2NH)Cys^2]hCGRP which contains a pseudopeptide bond between Ala^1 and Cys^2. *See* Maggi CA, Rovero P, Giuliani S, Evangelista S, Regoli D, Meli A. Biological activity of N-terminal fragments of calcitonin gene-related peptide. Eur J Pharmacol. 1990 Apr 10;179(1-2):217-9; Qing X, Wimalawansa SJ, Keith IM. Specific N-terminal CGRP fragments mitigate chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. Regul Pept. 2003 Jan 31;110(2):93-9; and Dennis T, Fournier A, St Pierre S, Quirion R. Structure-activity profile of calcitonin gene-related peptide in peripheral and brain tissues. Evidence for

receptor multiplicity. J Pharmacol Exp Ther. 1989 Nov;251(2):718-25 incorporated by reference herein.

The compounds of this invention may exist in the form of pharmaceutically acceptable salts. Such salts may include addition salts with inorganic acids such as, for example, hydrochloric acid and sulfuric acid, and with organic acids such as, for example, acetic acid, citric acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, tartaric acid and maleic acid. Further, in case the compounds of this invention contain an acidic group, the acidic group may exist in the form of alkali metal salts such as, for example, a potassium salt and a sodium salt; alkaline earth metal salts such as, for example, a magnesium salt and a calcium salt; and salts with organic bases such as a triethylammonium salt and an arginine salt. In the case of a sublingual formulation a saccharin salt or maleate salt may be of particular benefit. The compounds of the present invention may be hydrated or non-hydrated.

The compounds of this invention can be administered in such oral dosage forms as tablets, capsules (each of which includes sustained release or timed release formulations), pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups and emulsions. The compounds of this invention may also be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, all using dosage forms well known to those skilled in the pharmaceutical arts. The compounds can be administered alone, but generally will be administered with a pharmaceutical carrier selected upon the basis of the chosen route of administration and standard pharmaceutical practice. Compounds of this invention can also be administered in intranasal form by topical use of suitable intranasal vehicles, or by transdermal routes, using transdermal skin patches. When compounds of this invention are administered transdermally the dosage will be continuous throughout the dosage regimen.

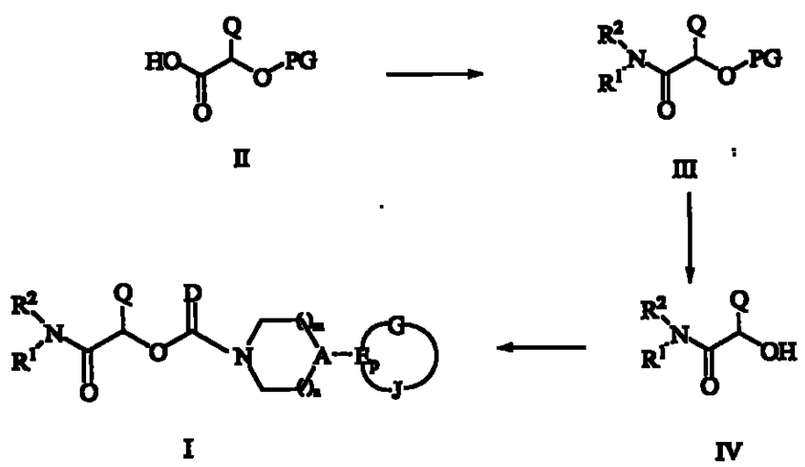
While dosing from 0.01 mg/kg to 30 mg/kg is envisaged for compounds of the present invention, the dosage and dosage regimen and scheduling of a compounds of the present invention must in each case be carefully adjusted, utilizing sound professional judgment and considering the age, weight and

condition of the recipient, the route of administration and the nature and extent of the disease condition. In accordance with good clinical practice, it is preferred to administer the instant compounds at a concentration level which will produce effective beneficial effects without causing any harmful or untoward side effects.

SYNTHESIS

Compounds of the present invention may be synthesized according to the general schemas provided below. Variables provided in the schema below are defined in accordance with the description of compounds of the above Formula unless otherwise specified. The compounds of the present invention may be prepared according to Scheme 1 or Scheme 2. It may also be possible to use variations of said schemes to prepare the compounds of the present inventions, said variations known to those of ordinary skill in the art.

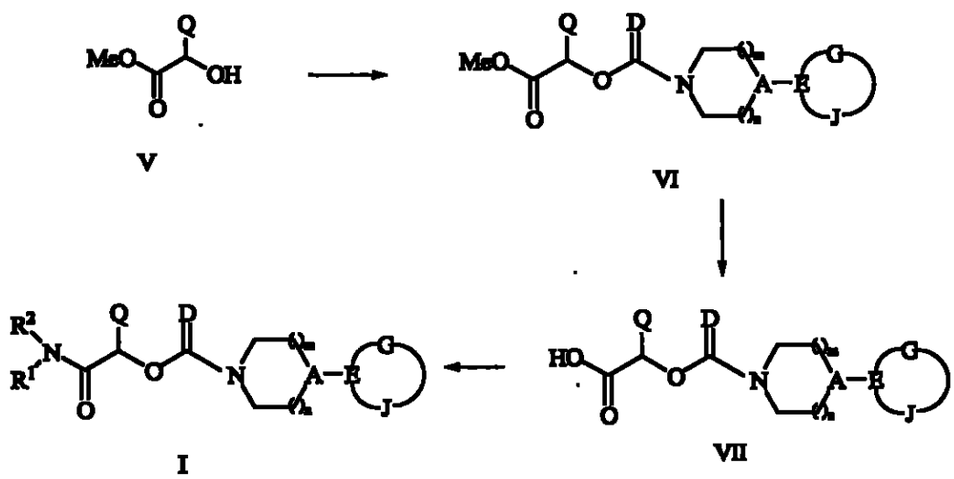
Scheme 1. Synthesis of Formula I Compounds



The synthesis described in Scheme 1 begins with a compound of Formula II, which is an α-hydroxycarboxylic acid with an appropriate hydroxyl protected terminus. Common hydroxy protecting groups (PG) include substituted benzyl group and trialkylsilyl group and their addition and removal are well known in the field. The carboxylic acid moiety of a Formula II compound is coupled with

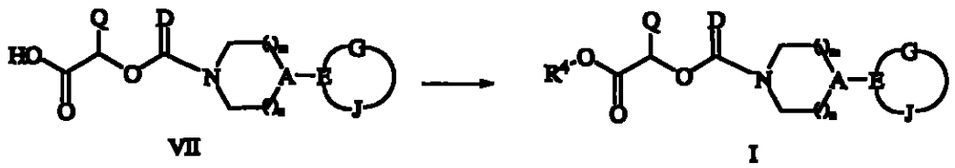
an amine of formula HNR^1R^2 using standard peptide coupling reagents to form an amide of Formula III. The hydroxy protecting group is removed resulting in a Formula IV compound. This compound is then coupled with an amine of Formula VIII (see below) in a carbamate forming reaction, generating a Formula I compound. Carbamate formation is conveniently carried using phosgene, disuccinimidyl carbonate, carbonyl diimidazole or other equivalents.

Scheme 2. Synthesis of Formula I Compounds



The synthesis described by Scheme 2 begins with a compound of Formula V, which is an α-hydroxycarboxylic acid with a protected carboxylate terminus. The protection is generally a methlyl ester, but other protecting groups such as ethyl, t-butyl, and benzyl esters may also be used. The Formula V compound is coupled with an amine of Formula VIII (see below) in a carbamate forming reaction , as described above, to generate a Formula VI compound. The Formula VI compound is converted to a free acid compound of Formula VII which is then coupled with an amine of Formula HNR^1R^2 to generate a Formula I compound.

Scheme 3. Synthesis of Formula I Compounds

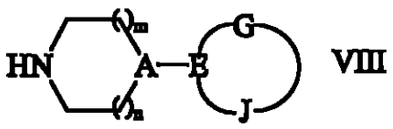


VII I

The synthesis described by Scheme 3 begins with a compound of Formula VII from Scheme 2. The Formula VII compound is coupled with an alcohol, R^4-OH. Such ester-forming reactions are well known in the art and can be carried out, for example, with carbodiimide coupling agents such as N,N-dicyclohexylcarbodiimide. In addition, it is often advantageous, especially for esters of secondary and tertiary alcohols, to include additives that accelerate acylations such as 4-dimethylaminopyridne.

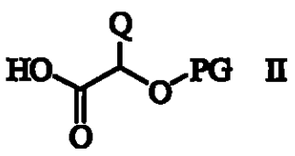
Preparation of HNR^1R^2 and Formula VIII amines

Formula VIII and HNR^1R^2 amines are commercially available, made by literature methods or described herein.

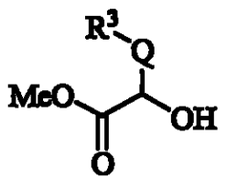


VIII

Preparation of Formula II and Formula V α-hydroxycarboxylic acid



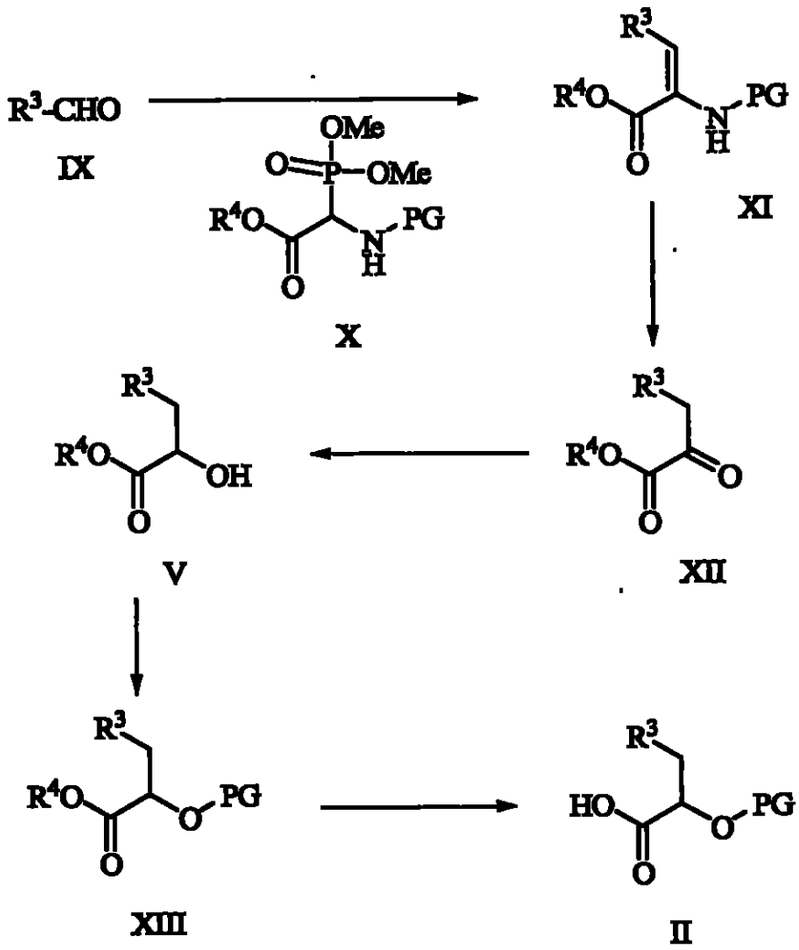
II



V

Formula II α-hydroxycarboxylic acid and Formula V α-hydroxycarboxylic acid ester may be made by methods known to one of ordinary skill in the art or made as described in Scheme 4.

Scheme 4. Synthesis of Formula II and Formula V Compounds

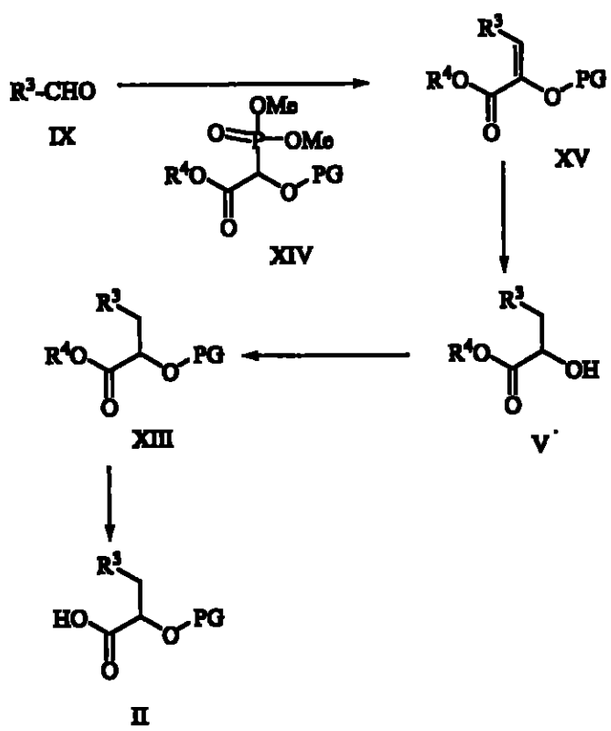


The synthesis of compounds of Formula II and Formula V are described in Scheme 4. A compound of Formula X is deprotonated with a base such as diazabicycloundecene or tetramethylguanidine or other organic or inorganic bases well known in the art. An aldehyde of Formula IX is reacted with a glycine phosphonate of Formula X in a Wadsworth-Emmons coupling reaction affording an olefin of Formula XI. The compound of Formula XI is converted to a a-ketoester of Formula XII by removal of the amino protecting group (PG) followed by hydrolysis using water either by itself or in conjunction with an acid such as hydrochloric acid, trifluoroacetic acid, or other organic or inorganic acids.

The a-ketoester of Formula XII can be reduced to give a compound of Formula V by an appropriate reducing agent such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, hydrogen in the presence of an appropriate catalyst such as palladium on carbon, or other reducing agents well known in the art. The hydroxyl of a compound of Formula V can be protected to give an appropriate hydroxyl protected terminus of Formula XIII. Common hydroxyl protecting groups (PG) include methoxymethyl ether, benzyloxymethylether, substituted benzyl groups and trialkylsilyl group and their addition and removal are well known in the field. A compound of Formula XIII can be converted to a compound of formula II by treatment with lithium chloride, lithium hydroxide, sodium hydroxide, or other organic or inorganic bases using water or other suitable solvents using methodology well known in the art.

Compounds of Formula II and Formula V can also be prepared as described below in Scheme 5.

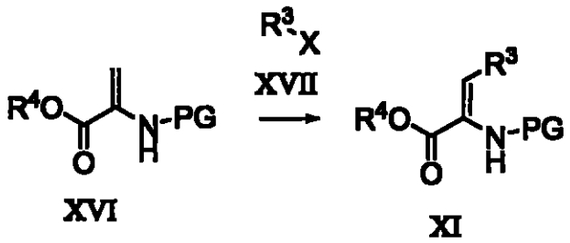
Scheme 5. Synthesis of Formula II and Formula V Compounds



A compound of Formula XIV is deprotonated with a base such as diazabicycloundecene or tetramethylguanidine or other organic or inorganic bases well known in the art. An aldehyde of Formula IX is reacted with the lactate phosphonate of Formula X in a Wadsworth-Emmons coupling reaction affording an olefin of Formula XV. The compound of Formula XV is reduced to a lactate ester of Formula V by hydrogenation of the double bond. Reduction can either result in a racemic compound using, for example, hydrogenation over palladised charcoal, or a chiral compound using a chiral catalyst such as (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate. The hydroxyl of a compound of Formula V can be protected to give an appropriate hydroxyl protected terminus of Formula XIII. Common hydroxyl protecting groups (PG) include methoxymethyl ether, benzyloxymethylether, substituted benzyl groups and trialkylsilyl group and their addition and removal are well known in the field. A compound of Formula XIII can be converted to a compound of formula II by treatment with lithium chloride, lithium hydroxide, sodium hydroxide, or other organic or inorganic bases using water or other suitable solvents using methodology well known in the art.

Compounds of Formula XI where R^3 is an aromatic ring, can also be prepared as shown in Scheme 6.

Scheme 6. Synthesis of Formula XVII Compounds



Scheme 6 starts with an *N*-protected aminoacrylate of Formula XVI that can be coupled to a compound of Formula XVII comprising an aromatic ring to which is attached a leaving group (X) such as iodine or bromine in the presence

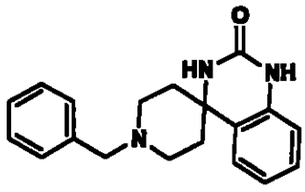
of a transition metal catalyst such as palladium (II) acetate in a non-reactive solvent with or without heating.

The syntheses of α-hyrdoxy carboxylic acids of Formula II and α-hyrdoxy carboxylic acid esters is well precedented in the literature and their syntheses should be known to anyone of ordinary skill in the art.

INTERMEDIATES AND EXAMPLES

General. ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR spectra were run on a Bruker 500 or 300 MHz instrument and chemical shifts were reported in ppm (δ) with reference to tetramethylsilane (δ = 0.0). All evaporations were carried out under reduced pressure. Unless otherwise stated, LC/MS analyses were carried out on a Shimadzu instrument using a YMC C18 column (3 x 50 mm) employing a 2 min linear gradient of 0% to100% solvent B in A in a 3 min run. For LC/MS and for Shimadzu Preparative HPLC system, Solvent A-was:10% methanol/90% water/0.1% trifluoroacetic acid, and solvent B was 90% methanol/10% water/0.1% trifluoroacetic acid with a UV detector set at 220 nm.

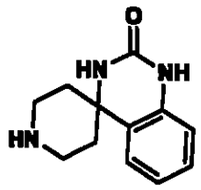
1-Benzyl-2',3'-dihydro-2'-oxospiro-[piperidine-4,4'(1'H)-quinazoline



Polyphosphoric acid (113 g) was heated to 100-110°C and stirred while 1-benzyl-piperidin-4-one (9.27 ml, 50 mmol) was added. Immediately afterwards, phenyl urea (9.55 g, 70. mmol) was added in portions small enough to avoid excessive foaming. The mixture was heated at 150-160°C overnight. Water (200 mL) was then added slowly to the mixture which had been allowed to cool to 100-110°C (at lower temperatures the mixture becomes too viscous to stir). The resulting solution was neutralized with 10N NaOH to ca. pH 8, and then extracted wth chloroform. The organic phase was dried over magnesium

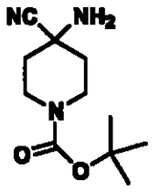
sulfate and then concentrated to give the crude product which was purified by flash column chromatography on silica gel (6:4 ethyl acetate/hexanes) to give the desired product (9.0 g, 58%). Mass spec.: 308.25 $(MH)^+$.

2',3'-dihydro-2'-oxospiro-[piperidine-4,4'(1'H)-quinazoline



To a solution of 1-benzyl-2',3'-dihydro-2'-oxospiro-[piperidine-4,4'(1'H)-quinazoline (1.00 g) in degassed methanol (50 ml) and 6N hydrochloric acid (2.0 ml) was added 10% palladized charcoal (150 mg). The mixture was shaken on a Parr apparatus under an atmosphere of hydrogen at 60 psi overnight. LC/MS showed incomplete reaction. More 10% palladized charcoal (200 mg) was added, and the mixture was shaken for 2 more days. At that point, all starting material was consumed. The mixture was filtered and the filtrate concentrated to give 531 mg of the desired compound (64%). Mass spec.: 218.12 $(MH)^+$.

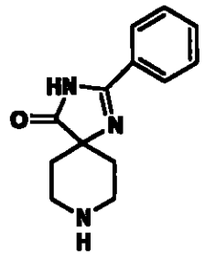
4-Amino-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



To a well stirred solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (9.0 g, 45.3 mmol) in methanol was added ammonium chloride (2.66 g, 49.8 mmol) at room temperature and stirred for 1 h. Sodium cyanide (2.44 g, 49.8 mmol) was added and stirring was continued for additional 16 h. The reaction mixture was quenched with 5% aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL), diluted with water, and the methanol removed by rotary evaporation. The

cyanoamine was extracted with methylene chloride (3x 100 mL), dried over sodium sulfate, and the solvents evaporated to give the desired compound as an oil in 91% yield. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95 - 3.90 (m, 1 H), 3.80 - 3.71 (m, 1 H), 3.42 - 3.06 (m, 2 H), 2.04 - 1.94 (m, 1 H), 1.71 - 1.50 (m, 3 H). Mass spec.: 226 $(MH)^+$.

2-Phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-one, hydrochloride

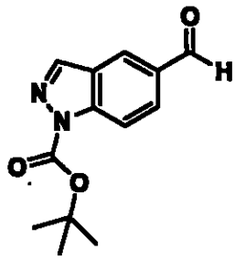


To a solution of 4-amino-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.0 g, 4.44 mmol) in methylene chloride (30 mL) was added triethylamine (1.24 mL, 8.88 mol), followed by benzoyl chloride (936 mg, 6.66 mmol). After 30 min, 4-(dimethylamino)pyridine (40 mg, 0.33 mmol) was added and stirring continued for additional 12 h. The reaction mixture was then quenched with 1M sodium hydroxide (10 mL), diluted with ethyl acetate (100 mL), and separated. The organic layer was washed sequentially with 1M sodium hydroxide (40 mL), aqueous sodium hydrogencarbonate (50 mL), and brine (50 mL) then dried over sodium sulfate. The desired product, 4-benzoylamino-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester was obtained in 90% yield through crystallization using 30% ethyl acetate in hexane as a solvent.

To a solution of 4-benzoylamino-4-cyano-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.3 g, 4 mmol) in ethanol (10 mL) was added 6M sodium hydroxide (1.5 mL) followed by 30% hydrogen peroxide. The reaction mixture was then refluxed for 3 h. The reaction mixture was then diluted with water (30 mL), and the ethanol removed. The residue was diluted with ethyl acetate (100 mL). The organic phase was washed with brine (30 mL) and dried over sodium sulfate. The desired product, 4-oxo-2-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-ene-8-

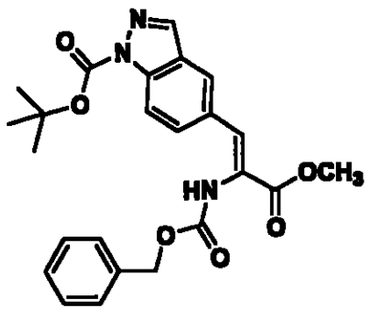
carboxylic acid *tert*-butyl ester was obtained in 80% yield through crystallization from 30% ethyl acetate in hexane. The *tert*-butyl ester was then dissolved in methylene chloride (5 mL) and a saturated solution of hydrogen chloride in dioxane (25 mL) was added. After 2 h, the solvent was removed to give 2-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-1-en-4-one, hydrochloride as white powder in 95% yield. ^{1}H-NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.23 - 8.21 (m, 2 H), 7.96 - 7.92 (m, 1 H), 7.79 - 7.76 (m, 2 H), 3.68 - 3.64 (m, 3 H), 3.31 - 3.30 (m, 1 H), 2.47 - 2.44 (m, 4 H). Mass spec.: 230 $(MH)^+$.

5-Formyl-indazole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



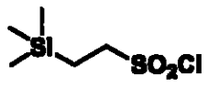
A methylene chloride (2 mL) solution of di-*tert*-butyldicarbonate (388 mg, 1.78 mmol) was added dropwise at room temperature to a solution of 1*H*-indazole-5-carbaldehyde (273 mg, 1.87 mmol), 4-dimethylaminopyridine (114 mg, 0.94 mmol), and triethylamine (0.26 mL, 1.87 mmol) in methylene chloride (10 mL). The resulting bright yellow solution was stirred at room temperature for 16 h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography with silica gel (25 g) and ethyl acetate/hexanes (1:1) containing 1% triethylamine as eluent to afford the title compound as a brownish yellow liquid (414 mg, 90%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H). ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 191.8, 149.0, 142.5, 140.6, 133.0, 128.3, 126.4, 125.8, 115.3, 85.7, 27.8.

5-(2-Benzyloxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-vinyl)-indazole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



A solution of *N*-(benzyloxycarbonyl)-α-phosphonoglycine trimethyl ester (5.50 g, 16.6 mmol) and tetramethylguanidine (1.99 mL, 15.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL) was stirred at -78°C for 20 min. To this was added a solution of 5-formyl-indazole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.72 g, 15.1 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) slowly via syringe over 10 min. The reaction mixture was stirred at -78°C for 4 h and then allowed to warm to room temperature overnight. The solvent was evaporated and the resulting residue subjected to flash column chromatography on silica gel (1:2 ethyl acetate/hexane) giving the title compound as a white foam (5.77 g, 85%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 5H), 6.43 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.72 (s, 9H). Mass spec.: 452 $(MH)^+$.

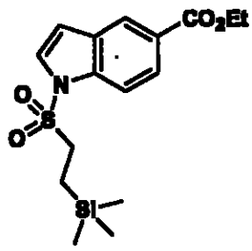
2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl chloride



Sulfuryl chloride (43 ml, 539 mmol) was added in 3 min to a clear solution of triphenylphosphine (129 g, 490 mmol) in methylene chloride (200 mL) at 0°C in a flame-dried three-neck round bottom flask. After stirring at 0°C for 5 min, the ice-water bath was removed and sodium 2-trimethylsilylethanesulfonate (50 g, 245 mmol) was added in portions over 10 min. The resulting white suspension was stirred at room temperature for 16 h, then it was filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated to ca 50

mL, ethyl acetate/hexanes (1:3, 1000 mL) and celite (40 g) were added. The mixture was stirred at room temperature for 15 min and filtered through a pad of celite. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was loaded onto a pre-wetted column with silica gel (300 mL) using 1:3 ethyl acetate/hexanes as the eluent. Solvents were removed and the title compound was obtained as a light tan liquid (41.9g, 85%). If not used immediately, the final product should be stored under nitrogen in the freezer or refrigerator to minimize decomposition. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 3.61-3.57 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester

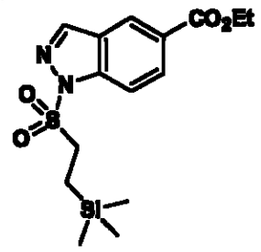


A solution of 1*H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (10.31g, 58.8 mmol) in dimethylformamide (50 mL) was added dropwise at 0°C to a mixture of sodium hydride (1.83g, 76.4 mmol) in dimethylformamide (150 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min, then a solution of 2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl chloride (17.7 g, 88.2 mmol) in dimethylformamide (100mL) was added slowly at 0°C to the above mixture. After 2 h, sat. aqueous ammonium chloride (200 mL) was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate (300 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 × 150 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 × 150 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography on silica gel using 1:1.5 methylene chloride/hexanes as eluent to afford the title compound as a white solid (15.8 g, 79%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21 –

3.18 (m, 2H), 0.84 – 0.80 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 167.3, 137.7, 130.3, 128.3, 125.9, 125.5, 124.0, 112.8, 108.3, 52.2, 51.2, 10.1, -2.1. Mass spec. 354.12 $(MH)^+$.

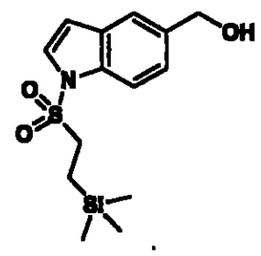
Similarly prepared:

1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indazole-5-carboxylic acid ethyl ester



^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 0.86 – 0.82 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 166.4, 143.1, 141.2, 130.1, 126.5, 125.0, 124.2, 112.9, 52.5, 51.3, 9.8, -2.1. Mass spec. 355.13 $(MH)^+$.

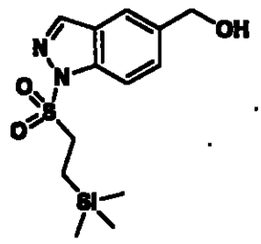
[1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indol-5-yl]-methanol



A solution of diisobutylaluminum hydride (82.9 mL, 1M in toluene, 82.9 mmol) was added slowly at 0°C to the solution of 1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indole-5-carboxylic acid ethyl ester (8.81g, 25.9 mmol) in toluene (200mL). After it was stirred at 0°C for 45 min, the reaction was quenched by the addition of methanol (26mL), pulverized sodium sulfate decahydrate (194 g) and celite (26 mL). The mixture was warmed up to room temperature in 1h and filtered through a pad of celite. Solvents were removed *in*

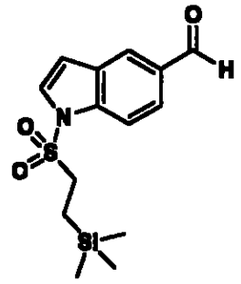
vacuo to afford the title compound as a very viscous liquid, which solidified upon cooling. A white solid (8.08 g, 100% yield). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.18 – 3.14 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 0.85 – 0.82 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). Mass spec. 312.14 $(MH)^+$.

[1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-methanol



A solution of 1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indazole-5-carboxylic acid ethyl ester (azeotropically dried with toluene (2x), 5.77g, 16.9 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was added at 0°C to a mixture of lithium borohydride (3.68g, 169 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL). The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 14h. It was cooled to 0°C and lithium borohydride (3.5g) was added. The mixture was warmed up to room temperature and stirred for 14h. It was re-cooled to 0°C and sat. aqueous ammonium chloride (25 mL) was added slowly. The resulted white suspension was filtered through a pad of celite, solvents were removed and the residue was subjected to flash chromatography using ethyl acetate/hexanes (1:1.5) with 1% triethylamine to afford the title compound as a white solid (3.8g, 72%). ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.49 – 3.46 (m, 2H), 0.76 – 0.72 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); ^{13}C-NMR (CD_3OD, 125 MHz) δ 141.2, 140.9, 138.3, 129.2, 125.8, 119.6, 112.7, 63.8, 50.8, 9.9, -3.2. Mass spec. 313.12 $(MH)^+$.

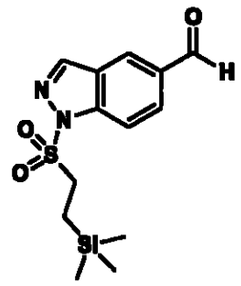
1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indole-5-carbaldehyde



A solution of [1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indol-5-yl]-methanol (2.1g, 6.74 mmol) in methylene chloride (30 mL) was added at 0°C to a mixture of activated manganese dioxide (22g, azeotropically dried with toluene (2x)) and methylene chloride (70 mL) in a 500 mL round bottom flask. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and filtered through a pad of celite. Solvents were removed *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (1.8g, 80%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 2H), 0.86 – 0.82 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 191.9, 138.5, 132.3, 130.7, 128.8, 125.3, 125.1, 1134.6, 108.4, 51.4, 10.2, -2.1. Mass spec. 310.12 $(MH)^+$.

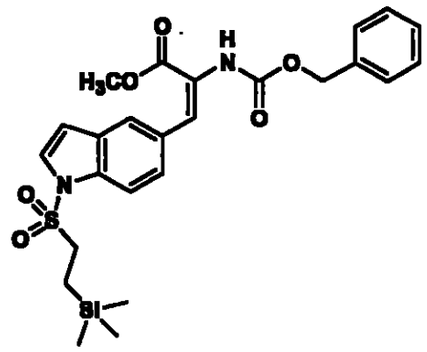
Similarly prepared:

1-(2-Trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indazole-5-carbaldehyde



Mass spec. 311.10 $(MH)^+$.

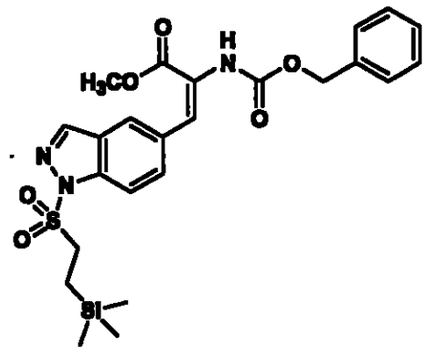
2-Benzyloxycarbonylamino-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1H-indol-5-yl]-acrylic acid methyl ester



1,1,3,3-Tetramethylguanidine (0.68 mL, 5.43 mmol) was added at room temperature to a solution of N-(benzyloxycarbonyl)-α-phophonoglycine trimethyl ester (1.88g, 5.69 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 15 min and cooled to –78°C, and a solution of 1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indole-5-carbaldehyde (1.6g, 5.17 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) was added slowly. The resulting reaction mixture was stirred at –78°C for 2h and then warmed to room temperature in 3h. Solvents were removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography on silica gel using methylene chloride/hexanes (1:1.5) with 1% triethylamine as eluent to afford the title compound as a 92:8 Z/E mixture (determined by integration of CO_2CH_3, for Z isomer at 3.79 ppm, and E isomer at 3.65 ppm). For the Z isomer: ^{1}H-NMR (CD_3CN, 500 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 0.87 – 0.83 (m, 2H), -0.04 (s, 9H). Mass spec. 515.20 $(MH)^+$.

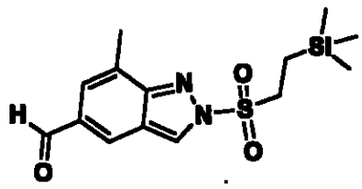
Similarly prepared:

2-Benzyloxycarbonylamino-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-acrylic acid methyl ester



Flash chromatography on silica gel using methylene chloride containing 1% triethylamine as eluent afforded the title compound as a 95:5 Z/E mixture (determined by the integration of –CH=C(CO_2Me)(NHCBz), 3.72g, 92%). For the Z isomer: ^{1}H-NMR (CD_3CN, 500 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 0.83 – 0.79 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). Mass spec. 516.18 $(MH)^+$.

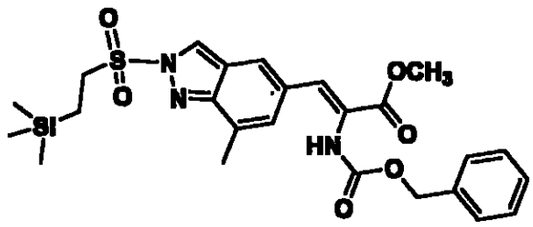
7-Methyl-2-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-2*H*-indazole-5-carbaldehyde



To a suspension of 7-methylindazole 5-aldehyde (3.0 g, 18.7 mmol) in methylene chloride (150 mL) was added triethylamine (7.83 mL, 56.2 mL, 3 equiv) followed by dropwise addition of neat 2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl chloride (5.60 g, 28.1 mmol, 1.5 equiv). The mixture gradually became homogeneous and was allowed to stir at room temperature for 16 h. The solution was concentrated to a minimum amount of methylene chloride and then subjected to flash column chromatography on silica gel (1:4 ethyl acetate/hexanes) to give 4.7 g (77%) of the product as a pale yellow solid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ

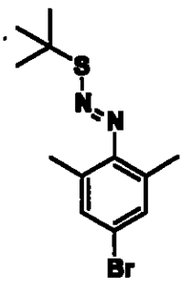
9.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

2-Benzyloxycarbonylamino-3-[7-methyl-2-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-2*H*-indazol-5-yl]-acrylic acid methyl ester



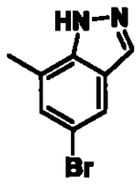
To a solution of N-(benzyloxycarbonyl)-α-phosphonoglycine trimethyl ester (4.93 g, 14.9 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (75 mL) was added tetramethylguanidine (1.78 mL, 1.05 equiv). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 5 min and was then cooled to -78°C. After stirring for 15 min at -78°C, a solution of 7-methyl-2-(2-trimethylsilanyl-ethanesulfonyl)-2*H*-indazole-5-carbaldehyde in tetrahydrofuran (25 mL) was added. The reaction mixture was allowed to slowly warm to room temperature overnight. Although the reaction was incomplete, the solvent was evaporated. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate and washed with 1M sulfuric acid. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. Flash column chromatography (1:4 ethyl acetate/hexanes) gave 2.66 g (37 %) of the product as white glass foam. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 7H), 6.48 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.02 (s, 9H). Mass spec.: 530 $(MH)^+$.

4-Bromo-2,6-dimethylphenyldiazo-t-butyl sulfide



4-Bromo-2,6-dimethylaniline (20.00 g, 100 mmol) was ground to a powder with a mortar and pestle and then suspended in 24% hydrochloric acid (41 mL). The stirred mixture was cooled to -20°C and treated with sodium nitrite (7.24 g, 1.05 equiv) in water (16 mL), dropwise over 40 min while the temperature was maintained below -5°C. After a further 30 min at -5°C to -20°C, the mixture was buffered to ca. pH 5 with solid sodium acetate. This mixture (kept at ca. -10°C) was added in portions to a stirred solution of t-butyl thiol (11.3 mL, 1 equiv) in ethanol (100 mL) at 0°C over ca. 10 min. Following addition, the mixture was stirred at 0°C for 30 min and then crushed ice (ca. 150 mL) was added. The mixture was stored in the refrigerator overnight. The resulting light-brown solid was collected by filtration, washed with water, and dried under high vacuum for several hours. (26.90 g, 89%). The compound appeared to be stable as a solid but underwent significant decomposition when recrystallization from ethanol was attempted. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.58 (9H, s), 1.99 (6H, s), 7.21 (2H, s). Mass spec.: 303.05 $(MH)^+$.

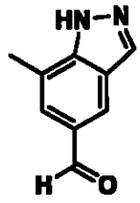
5-Bromo-7-methylindazole



Into a flame-dried round bottom flask, 4-bromo-2,6-dimethylphenyldiazo-t-butyl sulfide (12.50 g, 41.5 mmol) and potassium t-butoxide (46.56 g, 10 equiv)

were combined. A stir bar was added and the mixture placed under nitrogen. To this was added dry DMSO (120 mL). The mixture was stirred vigorously overnight at rt. The reaction mixture was then carefully poured into a mixture of crushed ice (400 mL) and 10% hydrochloric acid (200 mL). The resulting suspension was left to stand at 4°C overnight and the solid was collected by filtration and washed with water. The crude solid was dissolved in 5:1 methylene chloride/methanol and the solution dried over magnesium sulfate and evaporated to give the product as an off-white solid (7.60 g, 87%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$, 500 MHz) δ 2.51 (3H, s), 7.22 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.94 (1H, s). Mass spec.: 211.03 $(MH)^+$.

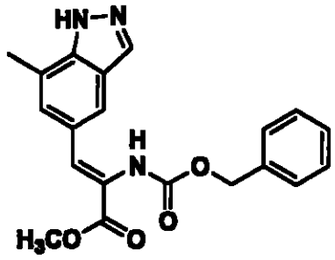
7-methylindazole-5-carboxaldehyde



5-Bromo-7-methylindazole (6.10 g, 28.9 mmol) and sodium hydride (60% in mineral oil, 1.27 g, 1.1 equiv) were weighed into a flame-dried round-bottom flask containing a magnetic stir bar. Under a nitrogen atmosphere at room temperature, dry tetrahydrofuran (30 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 15 min, during which time it became homogeneous. The stirred mixture was cooled to -70°C and a solution of *sec*-butyllithium in cyclohexane (1.4M, 45 mL, 2.2 equiv) was added over several minutes. After 1 h at -70°C, dimethylformamide (10 mL) was added over several minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. It was then cooled to 0°C and carefully treated with 1N hydrochloric acid (60 mL). After a few minutes, solid sodium bicarbonate was added to basify the mixture to pH 9-10. The layers were separated and the aqueous phase washed twice with ethyl acetate. The combined organic phases were extracted with 0.8M sodium hydrogen sulfate (3 x 125 mL). The combined aqueous phases were washed with

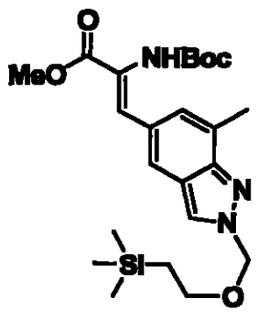
ethyl acetate (100 mL) and then the pH was adjusted to ca. 10 with solid sodium hydroxide. The resulting suspension was extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried (magnesium sulfate) and evaporated to give the product as a light-tan solid (3.01 g, 65%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.63 (3H, s), 7.73 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.03 (1H, s). Mass spec.: 161.06 $(MH)^+$.

2-Benzyloxycarbonylamino-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-acrylic acid methyl ester



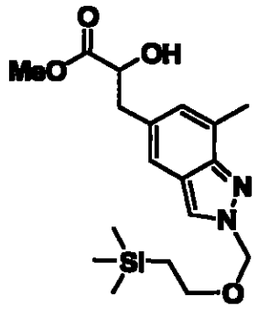
A stirred solution of N-benzyloxycarbonyl-α-phosphonoglycine trimethyl ester (5.51 g, 1.2 equiv.) in tetrahydrofuran (30 mL) at room temperature was treated with tetramethylguanidine (1.91 mL, 1.1 equiv). After 10 min, 7-methylindazole-5-carboxaldehyde (2.22 g, 13.86 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added. Disappearance of starting material was monitored by TLC and LC/MS. After 5 days at room temperature, the solvent was evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate. The solution was washed with 2% phosphoric acid and brine, dried (magnesium sulfate) and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel, eluting with 1) 1:1 and 2) 2:1 ethyl acetate/hexane, to give the product as a colorless foam (4.93 g, 97%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.43 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.28 (5H, brs), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s). Mass spec.: 366.16 $(MH)^+$.

tert-Butyl (Z)-1-(methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)vinylcarbamate



To a solution of 2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazole-5-carbaldehyde (4.46 g, 15.4 mmol) and N-(tert-butoxycarbonyl)-methyl-2-(dimethylphosphono)glycinate (4.80 g, 1.0 equiv) in tetrahydrofuran (40 mL) at room temperature was added N,N,N',N'-tetramethylguanidine (3.29 mL, 1.7 equiv). The reaction was allowed to stir at room temperature for 3 d. The reaction was diluted with ethyl acetate and water. Poured into diethyl ether, and washed with water (2X), then brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. Column chromatography (30% ethyl acetate/hexanes -> 40% ethyl acetate/hexanes) gave 5.90 g (83%) as a foam. Mass spec.: 462.40 $(MH)^+$.

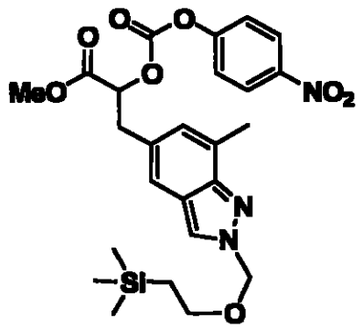
Methyl 3-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-2-hydroxypropanoate



To a solution of tert-butyl (Z)-1-(methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)vinylcarbamate (200 mg, 0.43 mmol) in dichloromethane (2 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (1 mL). The ice bath was removed. After 30 minutes, the reaction was poured

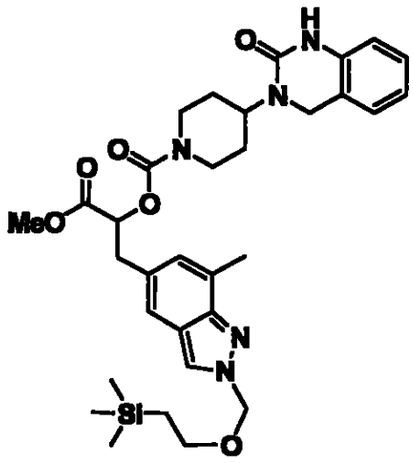
into separatory funnel containing ethyl acetate and water, neutralized with solid sodium bicarbonate, and the layers separated. The organics were washed with saturated sodium bicarbonate, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The yellow residue was treated with sodium cyanoborohydride (200 mg, 7.4 equiv) and tetrahydrofuran (2 mL). The reaction was stirred at room temperature overnight, diluted with ethyl acetate, washed with water (2X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (25% ethyl acetate/hexanes) gave 20.4 mg (13%) as a light yellow oil. Mass spec.: 365.40 $(MH)^+$.

1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)ethyl 4-nitrophenyl carbonate



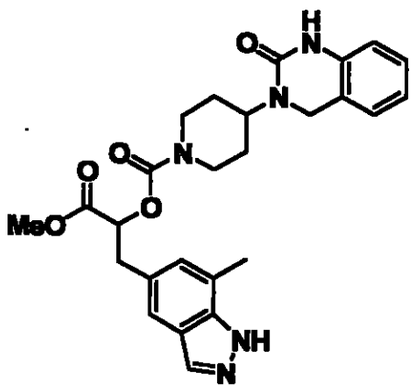
To a solution of methyl 3-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-2-hydroxypropanoate (20 mg, 55 µmoles) in pyridine (1 mL) was added 4-nitrophenylchloroformate (55 mg, 5 equiv). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was treated with an additional portion of 4-nitrophenylchloroformate (30 mg, 2.7 equiv) and stirred at room temperature for 8 hours. The reaction was poured into diethyl ether, washed with 1M potassium bisulfate until very acidic, then saturated bicarbonate, then 1M sodium hydroxide until most of the nitrophenol had been removed, then brine, dried over sodium sulfate, and concentrated to give 50 mg (quant.) of a pale yellow solid which was used immediately in the next reaction. Mass spec.: 530.30 $(MH)^+$.

1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



A flask was charged with 1-(methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)ethyl 4-nitrophenyl carbonate (27 mg, 51 µmoles) and 3,4-dihydro-3-(piperidin-4-yl)quinazolin-2(1H)-one (34 mg, 2.8 equiv). The solids were dissolved in dimethylformamide (1 mL) and treated with diisopropylethylamine (0.1 mL, 11 equiv). The reaction was stirred at room temperature for 2 d. The reaction was concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with 20% potassium hydroxide (3X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (100% ethyl acetate) removed baseline material to give 50 mg (quant.). Mass spec.: 622.50 $(MH)^+$.

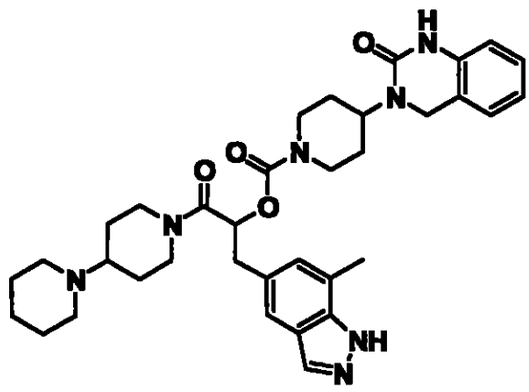
1-(Methoxycarbonyl)-2-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



1-(Methoxycarbonyl)-2-(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate (50 mg, 40 μmoles) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 5 mL). After 2 h at room temperature, the reaction was concentrated. Column chromatography (50% ethyl acetate/hexanes -> 100% ethyl acetate) gave 14.5 mg (37%). Mass spec.: 492.15 $(MH)^+$.

Example 1

3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate

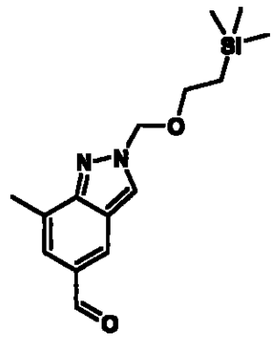


To a solution of 1-(methoxycarbonyl)-2-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)ethyl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate (14.5 mg, 30

μmoles) in methanol (1 mL) was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (6.2 mg, 5 equiv) in water (1 mL). The reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated, dissolved in water, treated with 0.1 mL of 1M hydrochloric acid. A precipitate formed and the reaction was concentrated to give the crude carboxylic acid which was carried on to the next step without purification. Mass spec.: 478.17 $(MH)^+$.

To a solution of the crude acid, 4-piperidinopiperidine (9.9 mg, 2 equiv), and diisopropylethylamine (10 μL, 2 equiv) in dimethylformamide (1 mL) and dichloromethane (1 mL) at 0°C was added PyBOP® (16 mg, 1.05 equiv). The ice bath was removed and stirring continued for 1 h. The reaction was concentrated and purified by preparative HPLC to give the title compound (16 mg, 73%) as its trifluoroacetic acid salt. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 0.10 (m, 0.5), 1.11 (m, 0.5H), 1.50-2.35 (m, 13H), 2.45-3.30 (m, 10H), 3.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.15-4.70 (m, 6H), 4.85 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.98 (d, *J*=7.6, 1H), 7.14 (dd, *J*=7.6, 7.3, 1H), 7.20-7.55 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). Mass spec.: 628.29 $(MH)^+$.

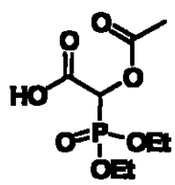
7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2-H-indazole-5-carbaldehyde



To a solution of 7-methyl-1H-indazole-5-carbaldehyde (5.0 g, 31.25 mmol) and N-methyl-dicyclohexylamine (13.5 mL, 62.35 mmol) in dry tetrahydrofuran (120 mL) at 0°C, was added 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (6.65 mL, 39.5 mmol). The icebath was removed and stirring continued for 5 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water (2X), brine (2X), dried over sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. Column

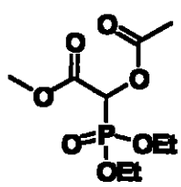
chromatography afforded 8.5 g (93%). ^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ -0.04 (s, 9H), 0.83-1.01 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.60-3.76 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.91 (s, 1H). Mass spec.: 291.33 $(MH)^+$.

2-Acetoxy-2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid



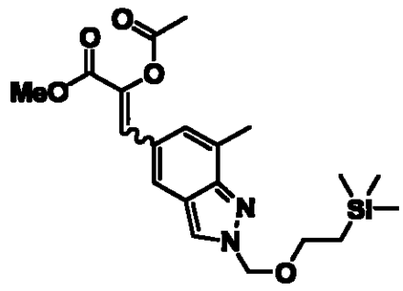
Glyoxylic acid monohydrate (4.0 g, 43.45 mmol) was suspended in diethyl phosphite (5.59 mL, 1.0 equiv), warmed to 60°C, and held there for 5 h. The reaction was cooled, diluted with dichloromethane (40 mL), and treated with pyridine (3.51 mL, 1.0 equiv) and acetyl chloride (3.09 mL, 1.0 equiv). A significant exotherm was noted. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was washed with 1 M hydrochloric acid (2 X 20 mL), then saturated sodium bicarbonate. The organics were dried over magnesium sulfate, and concentrated to give <2 g as an oil. The aqueous washes were combined and extracted with dichloromethane (4X). The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated to give 5.85 g (53%) as an oil which solidified upon standing. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.36 (t, J=7.0, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.28 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.7, 1H), 8.90 (bs, 1H). Mass spec.: 255.10 $(MH)^+$.

Methyl 2-acetoxy-2-(diethylphosphoryl)acetate



To a heterogeneous mixture of 5 M sodium hydroxide (50 mL) and diethyl ether (100 mL) in a fire-polished erlenmeyer flask at 0°C was added *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (6.37 g, 43.3 mmol) in small portions with swirling (no stirbar). After addition was complete, the mixture was allowed to stand at 0°C for 15 min with occasional swirling. The ethereal was transferred in portions to a suspension of 2-acetoxy-2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid (5.50 g, 21.6 mmol) in ether (ca. 50 mL) until the solid had all dissolved and a yellow color persisted. The reaction was allowed to rest at 0°C for 15 min before bubbling nitrogen through the solution to remove unreacted diazomethane. The reaction was concentrated to give 5.90 g (quant.) as a faint yellow oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.36 (td, *J*=7.0, 2.4, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (m, 4H), 5.43 (d, *J*=16.8, 1H). Mass spec.: 269.17 $(MH)^+$.

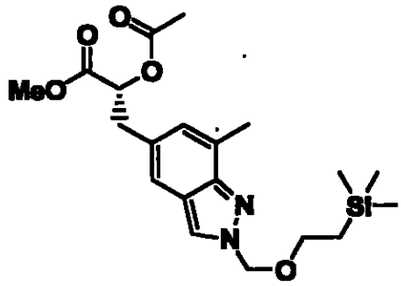
Methyl 2-acetoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)acrylate



To a solution of methyl 2-acetoxy-2-(diethylphosphoryl)acetate (923 mg, 3.44 mmol) in tetrahydrofuran (7 mL) was added lithium chloride (146 mg, 3.44 mmol). The reaction was stirred until dissolution was complete. The reaction was cooled to -78°C, and treated with *N,N,N',N'*-tetramethylguanidine (0.43 mL, 3.44 mmol) to give a white suspension which was stirred for 10 min. To this was added the 7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2-H-indazole-5-carbaldehyde (1.00 g, 3.44 mmol) in one portion. The reaction was stirred for 1 h at -78°C, and then allowed to slowly warm to room temperature in the dewar. Allowed to stir overnight at room temperature. The reaction was poured into

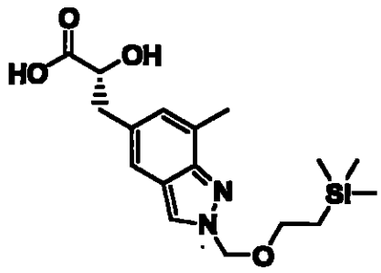
water/ether. The mixture was extracted with diethyl ether (2X), which were washed with water, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (12% to 25% ethyl acetate/hexanes) gave 825 mg (59%) as a mixture of *Z*- and *E*- isomers.as a colorless oil. Major (*Z* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, J=8.5, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.09 (s; 1H), 7.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H). Mass spec.: 405.17 $(MH)^+$. Minor (*E* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, J=8.5, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). Mass spec.: 405.17 $(MH)^+$.

(R)-Methyl 2-acetoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoate



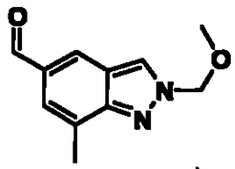
To a solution of methyl 2-acetoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)acrylate (825 mg, 2.04 mmol) in degassed (by bubbling nitrogen) dichloromethane (20.00 mL) under nitrogen was added solid (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene-(cyclooctadiene)rhodium(I) tetrafluoroborate (100.00 mg) , all at once. The reaction was placed under a hydrogen atmosphere (55 psi), and shaken for 6 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (25% ethyl acetate/hexanes) to give 700 mg (84%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.03 (s, 9H), 0.94 (t, J=8.2, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (dd, J=14.3, 8.9, 1H), 3.20 (dd, J=14.3, 4.6, 1H), 3.64 (t, J=8.5, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (dd, J=8.5, 4.6, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

(R)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid



To a solution of (R)-methyl 2-acetoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoate (700 mg, 1.72 mmol) in tetrahydrofuran (6 mL) and methanol (6 mL) at 0°C was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (289 mg, 6.89 mmol) in water (6 mL). The reaction was stirred at 0°C for 1h. The reaction was concentrated, dissolved in 5 mL of water, cooled to 0°C, and treated with 1 M hydrochloric acid until mildly acidic. A non-solid ppt formed. The suspension was extracted with ethyl acetate (2X), which were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 620 mg (quant.) which was pure by LC/MS and was used without purification. Mass spec.: 351.13 $(MH)^+$.

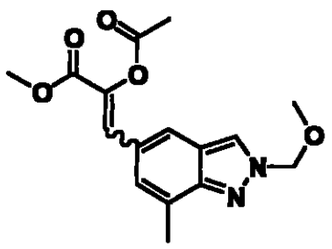
2-(Methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazole-5-carbaldehyde



To a solution of 7-methylindazole-5-carboxaldehyde (8.80 g, 54.9 mmol) and N-methyl-dicyclohexylamine (23.6 mL, 110 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) at 0°C was added chloromethyl methyl ether (7.50 mL, 1.8 equiv). The reaction was allowed to gradually warm to room temperature overnight. The reaction was concentrated, dissolved in diethyl ether, washed with water, then 1

M hydrochloric acid, then water, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give an oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and treated with hexanes until lasting turbidity. The suspension was heated until a clear solution was obtained and the flask placed in the freezer. The resulting crystalline solid was crushed with a spatula to break it up, reheated to dissolve some of the solids, and placed in the freezer. The solids were filtered, washed with very cold diethyl ether (-78°C), and air-dried to give 5.43 g. The mother liquor was concentrated, redissolved in diethyl ether (ca. 20 mL), cooled to -78°C, and treated with a seed crystal of the product. After 1 h, the resulting solids were filtered, washed with cold diethyl ether (-78°C), and air-dried to give an additional 1.05 g (total yield = 58%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.66 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.97 (s, 1H). Mass spec.: 205.19 $(MH)^+$.

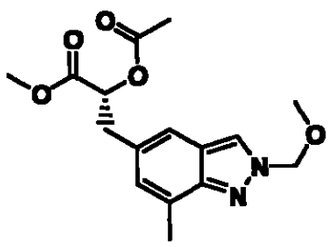
Methyl 2-acetoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)acrylate



To a solution of methyl 2-acetoxy-2-(diethylphosphoryl)acetate (4.89 g, 18.2 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) was added lithium chloride (0.74 g, 17.5 mmol). The reaction was stirred until dissolution was complete. The reaction was cooled to -78°C, and treated with tetramethylguanidine (2.20 mL, 17.5 mmol) to give a white suspension which was stirred for 10 min. To this was added 2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazole-5-carbaldehyde (3.10 g, 15.2 mmol) in one portion. After 10 min, the ice bath was concentrated and the reaction stirred overnight. The reaction was poured onto water / diethyl ether, and the layers separated. The ethereal was washed with water, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography gave

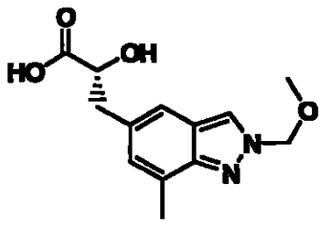
recovered 2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazole-5-carbaldehyde (0.57 g, 18%) and the title compound (2.86 g, 59%) as a mixture of *Z*- and *E*- isomers as a colorless oil. Major (*Z* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). Mass spec.: 319.18 $(MH)^+$. Minor (*E* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). Mass spec.: 319.18 $(MH)^+$.

(R)-Methyl 2-acetoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoate



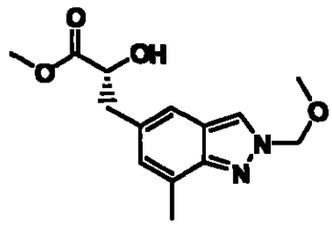
A solution of methyl 2-acetoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)acrylate (2.80 g, 8.8 mmol) in dichloromethane (20 mL) was degassed by passing a stream of nitrogen through the solution. To this solution was quickly added (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene(cyclooctadiene) rhodium (I) trifluoromethylsulfonate (100 mg, 0.016 equiv) as a solid. The reaction was placed under a hydrogen atmosphere (55 psi) and shaken overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (50% ethyl acetate/hexanes) to give 2.74 g (97%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (dd, *J*=14.3, 8.9, 1H), 3.20 (dd, *J*=14.3, 4.6, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (dd, *J*=8.9, 4.6, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

(R)-2-Hydroxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoic acid



To a solution of (R)-methyl 2-acetoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoate (2.70 g, 8.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and methanol (20 mL) at 0°C was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (1.41 g, 4.0 equiv) in water (20 mL). The reaction was stirred at 0°C for 1 h. The reaction was concentrated, dissolved in water (5 mL), cooled to 0°C, and treated with 1 M hydrochloric acid until mildly acidic. The solution was was extracted extensively with ethyl acetate and then dichloromethane. The organics were combined, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 1.40 g (63%) as an oil which solidified to a crystalline solid upon standing. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.40 (s, 3H), 2.78 (dd, *J*=14.0, 7.9, 1H), 3.00 (dd, *J*=14.0, 4.0, 1H), 3.18 (s, 3H), 4.24 (dd, *J*=7.9, 4.3, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H). Mass spec.: 265.08 $(MH)^+$.

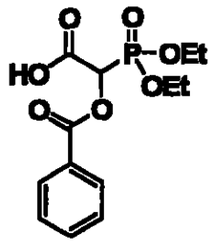
(R)-Methyl 2-hydroxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoate



To a heterogeneous mixture of 5 M sodium hydroxide (20 mL) and diethyl ether (60 mL) in a fire-polished erlenmeyer flask at 0°C was added N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (1.17 g, 7.95 mmol) in small portions with swirling (no stirbar). After addition was complete, the mixture was allowed to

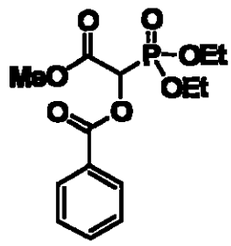
stand at 0°C for 15 min with occasional swirling. The ethereal was transferred in portions to a suspension of (R)-2-hydroxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoic acid (1.40 g, 5.30 mmol) in dichloromethane (20 mL) until the solid had all dissolved and a yellow color persisted. The reaction was allowed to rest at room temperature for ca. 5 min. before bubbling nitrogen through the solution to remove unreacted diazomethane. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (50% to 75% ethyl acetate/hexanes) to give 1.47 g (100%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.60 (bs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (dd, *J*=13.9, 7.0, 1H), 3.14 (dd, *J*=13.9, 4.0, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.46 (bm, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H). Mass spec.: 279.11 $(MH)^+$.

2-(Benzoyloxy)-2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid



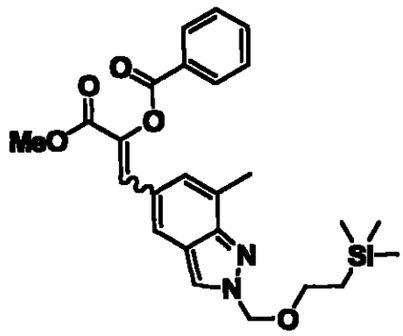
Glyoxylic acid monohydrate (20.10 g, 218 mmol) was suspended in diethyl phosphite (28.1 mL, 1.0 equiv) and warmed to 60°C, and held there for 5 h. The reaction was cooled to 0°C, diluted with dichloromethane (200 mL), and treated with pyridine (17.7 mL, 1.0 equiv) and benzoyl chloride (25.3 mL, 1.0 equiv). The ice bath was removed and stirring continued overnight. The reaction was concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with water, then 1 M potassium bisulfate, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give an oil. The oil was triturated with ether to give a white powder which was filtered, washed with diethyl ether, and air dried to give 29.0 g (42%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.35 (m, 6H), 4.31 (m, 4H), 5.82 (d, J=17.7, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.12 (m, 2H).

1-(Diethoxyphosphoryl)-2-methoxy-2-oxoethyl benzoate



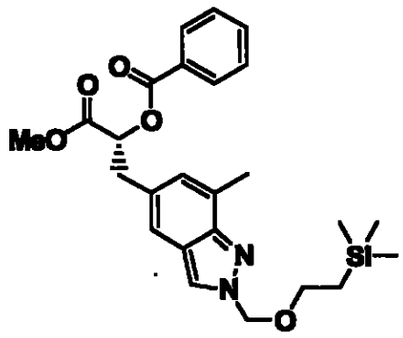
Diazomethane was generated in 3 fire-polished erlenmeyer flasks using 1/3 of each N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (17.1 g 116. mmol), 5 M sodium hydroxide (200 mL), and diethyl ether (450 mL) at 0°C by adding the guanidine in small portions with swirling to the other two. After addition was complete, the mixture was allowed to stand at 0°C for 10 min with occasional swirling. The ethereal was transferred in portions to a suspension of 2-(benzoyloxy)-2-(diethoxyphosphoryl)acetic acid (21.0 g, 66.4 mmol) in dichloromethane (ca. 20 mL) until the solid had all dissolved and a yellow color persisted. The reaction was allowed to rest at 0°C for 15 min, before bubbling nitrogen through the solution to remove most of the unreacted diazomethane (reaction went almost colorless). The reaction was concentrated to give the 22.0 g (quant.) as a faint yellow oil which was used without purification. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.37 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (m, 4H), 5.71 (d, J=16.8, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.11 (m, 2H).

1-Methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxoprop-2-en-2-yl benzoate



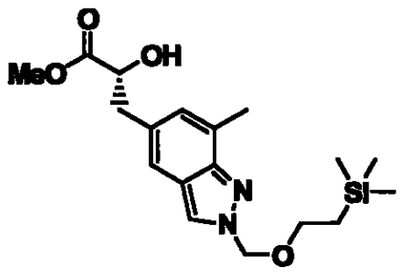
To a solution of 1-(diethoxyphosphoryl)-2-methoxy-2-oxoethyl benzoate (13.7 g, 41.3 mmol) in tetrahydrofuran (70 mL) was added lithium chloride (1.75 g, 41.3 mmol). The reaction was stirred until dissolution was complete. The reaction was cooled to -78°C, and treated with N,N,N',N'-tetramethylguanidine (5.20 mL, 41.3 mmol) to give a white suspension which was stirred for 10 min. To this was added 7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2-H-indazole-5-carbaldehyde (10.0 g, 34.4 mmol) in one portion. The reaction was stirred for 10 min at -78°C, placed in a 0°C bath, and allowed to slowly warm to room temperature overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water, then 1 M potassium bisulfate, then saturated sodium bicarbonate, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (25% ethyl acetate/hexanes) gave 15.10 g (94%) as a mixture of *Z*- and *E*-isomers as a viscous colorless oil. Major (*Z* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.02 (s, 9H), 0.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.17 (m, 2H). Mass spec.: 467.18 $(MH)^+$. Minor (*E* isomer): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.04 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (m, 2H). Mass spec.: 467.18 $(MH)^+$.

(R)-1-Methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl benzoate



A Parr shaker was purged with nitrogen. A flask containing 1-methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxoprop-2-en-2-yl benzoate (15.7 g, 33.7 mmol) was purged with nitrogen. The substrate was dissolved in dichloromethane (100 mL). The solution was transferred via canula into the Parr shaker and degassed by passing a stream of nitrogen into the solution for 30 min. (-)-1,2-Bis-((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene (cyclooctadiene)rhodium(I)tetrafluoroborate (300 mg) was quickly poured into the flask which was re-sealed and purged for an additional 5 min. The Parr shaker was pressurized to 60 psi of hydrogen and shaken overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography to give 15.5 g (98%) as a colorless oil. Mass spec.: 469.24 $(MH)^+$.

(R)-Methyl 2-hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoate

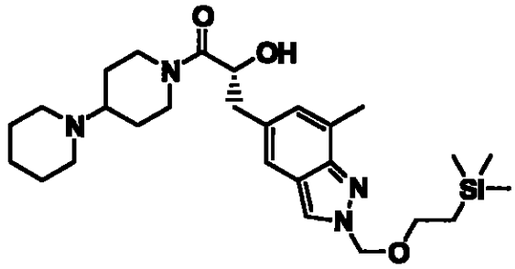


To a solution of (R)-1-methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl benzoate (14.2 g, 30.3 mmol) in tetrahydrofuran (80 mL) and methanol (80 mL) at 0°C was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (5.09 g, 121 mmol) in water (80 mL). The reaction was stirred at 0°C for 1 h. The ice bath was removed and stirring continued at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated, dissolved in water (5 mL), cooled to 0°C, and treated with 1 M hydrochloric acid until mildly acidic. A non-solid ppt formed. The suspension was extracted with ethyl acetate (3X), which were washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give the crude hydroxy acid as an oil with white solid

forming in it (probably residual benzoic acid) which was used without purification. Mass spec.: 349.34 $(M-H)^-$.

To a heterogeneous solution of 5 M sodium hydroxide(150 mL) and diethyl ether (450 mL) in a fire-polished erlenmeyer flask at 0°C was added N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (13.4 g, 90.9 mmol) in small portions with swirling (no stirbar). After addition was complete, the mixture was allowed to stand at 0°C for 15 min with occasional swirling. The ethereal was transferred in portions to a solution of the crude hydroxy acid prepared above in a minimum of diethyl ether until a yellow color persisted. The reaction was allowed to rest at room temperature for 5 min, before bubbling nitrogen through the solution to remove most of the unreacted diazomethane (reaction went almost colorless). The reaction was concentrated and purified by column chromatography (25 to 50% ethyl acetate/hexanes) to give 10.5 g (95%) of the title compound as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (d, J=6.1, 1H), 2.98 (dd, J=14.0, 7.0, 1H), 3.16 (dd, J=13.7, 4.3, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.01 (s, 1H). Mass spec.: 365.02 $(MH)^+$.

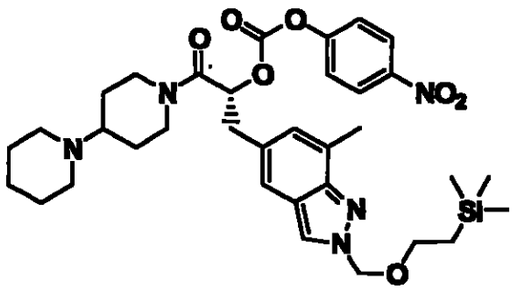
(R)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one



To a solution of the (R)-2-hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid (610 mg, 1.74 mmol), diisopropylethylamine (0.61 mL, 3.48 mmol), and 4-piperidinopiperidine (585.76 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (20 mL) and dichloromethane (20

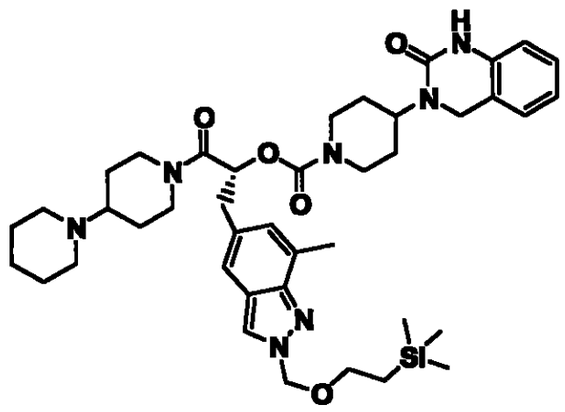
mL) at 0°C was added PyBOP® (951 mg, 1.83 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 2 h. The reaction was concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with water, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The product was purified by column chromatography (4:96:1 methanol/dichloromethane/triethylamine) to give 795 mg (91%). Mass spec.: 501.40 $(MH)^+$.

(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate



To a solution of (R)-2-hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one (795 mg, 1.59 mmol) and diisopropylethylamine (0.55 mL, 3.18 mmol) in dichloromethane (10 mL) at 0°C was added 4-nitrophenyl-chloroformate (352 mg, 1.10 equiv) followed by dimethylaminopyridine (10 mg). The ice bath was removed and stirring continued for 7 h. The reaction was treated with an additional portion of diisopropylethylamine (0.25 mL, 1.45 mmol), 4-nitrophenyl-chloroformate (352 mg, 1.10 equiv), and dimethylaminopyridine (10 mg) and stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with saturated sodium bicarbonate (3X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 1.06 g (quant.) as a light brown oil which was used without purification. Mass spec.: 666.31 $(MH)^+$.

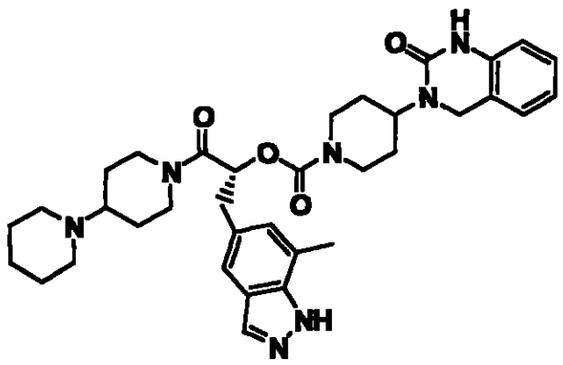
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (78.2 mg, 1.50 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (79 µL). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography to give 90 mg (53%) as a colorless film. Mass spec.: 758.56 $(MH)^+$.

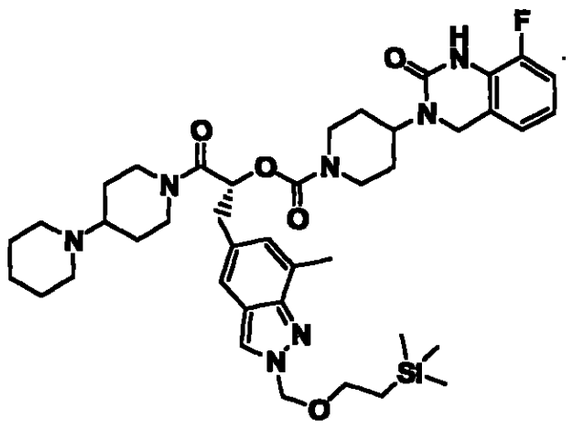
Example 2

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate (90 mg, 0.12 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The compound was then dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 23 mg (31%) as a white solid. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.21 (m, 0.7H), 0.74 (m, 1H), 1.10-2.05 (m, 17H), 2.15-2.60 (m, 7H), 2.83 (m, 3H), 3.07 (m, 1.5 H), 3.16 (dd, J=12.8, 5.8, 0.7H), 3.70-4.55 (m, 7H), 5.42 (m, 0.3H), 5.50 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7 H), 6.70 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 3H), 7.40 (bs, 1H), 7.93 (bs, 1H). Mass spec.: 628.34 $(MH)^+$.

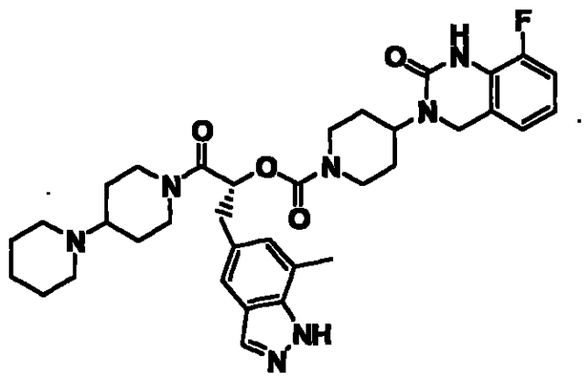
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 8-fluoro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (84.2 mg, 1.50 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (79 µL, 0.45 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography to give 78 mg (45%) as a colorless film. Mass spec.: 776.58 $(MH)^+$.

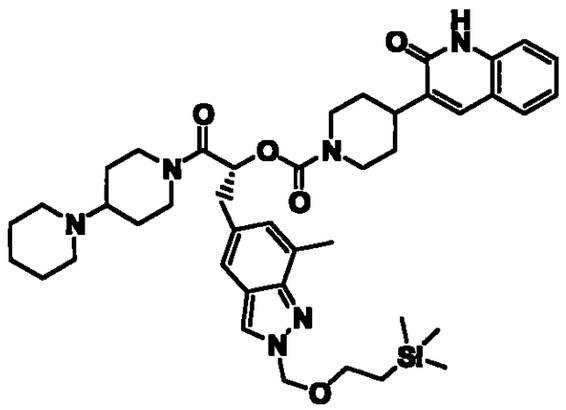
Example 3

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate (78 mg, 0.10 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The residue was dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 40.1 mg (62%) as a white solid. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.20-0.30 (m, 0.6H), 0.80-1.20 (m, 0.7H), 1.40-2.35 (m, 16H), 2.45-2.83 (m, 6H), 2.90-3.48 (m, 5H), 4.00-4.83 (m, 7H), 5.71 (m, 0.3 H), 5.79 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7H), 7.00-7.25 (m, 3H), 7.25-7.41 (m, 1H), 7.69 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H). Mass spec.: 646.50 $(MH)^+$.

(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate

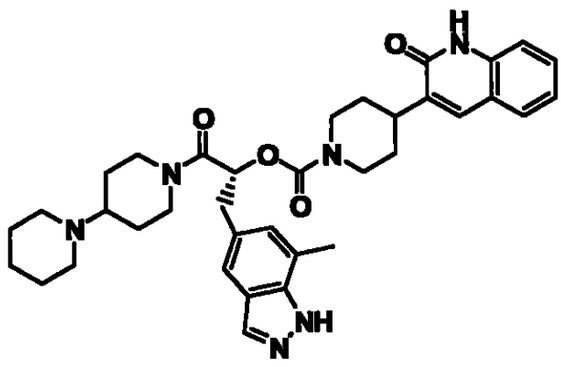


To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 3-(piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one hydrochloride (89.5 mg, 1.50 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (0.16 mL, 0.90 mmol), and stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column

chromatography to give 102 mg (60%) as a colorless film. Mass spec.: 755.53 $(MH)^+$.

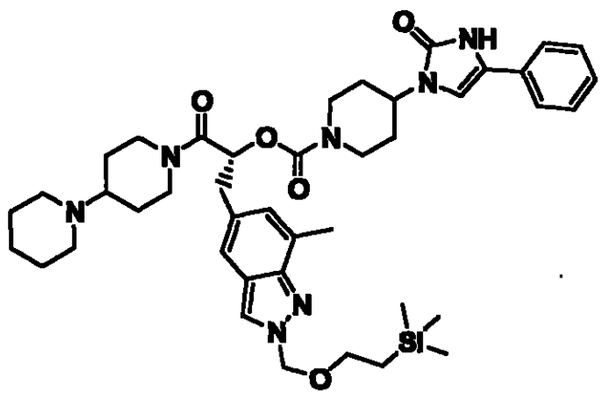
Example 4

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (102 mg, 0.14 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL), and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The residue was dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 56.4 mg (67%) as a white solid. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.50 -0.01 (m, 0.7H), 0.50-0.85 (m, 0.8H), 1.00-2.05 (m, 16H), 2.05-2.55 (m, 7H), 2.55-3.00 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.70-4.50 (m, 4H), 5.41 (m, 0.3H), 5.48 (dd, J=9.5, 6.1, 0.6H), 7.01 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.44-7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 1H). Mass spec.: 625.33 $(MH)^+$.

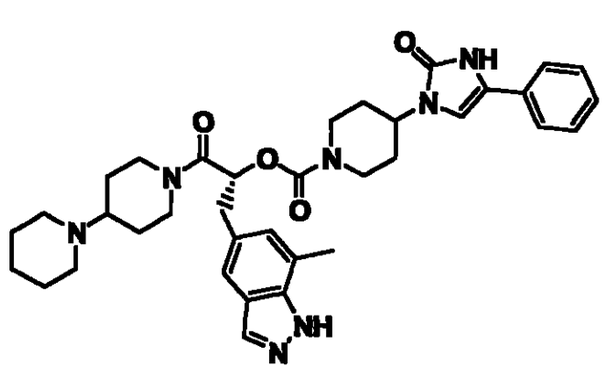
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydroimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 4-phenyl-1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazol-2(3H)-one (*PCT Int. Appl.* 1998, WO 9811128 A1) (82.2 mg, 1.50 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (79 µL, 0.45 mmol) and stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography to give 74 mg (43%) as a colorless film. Mass spec.: 770.57 $(MH)^+$.

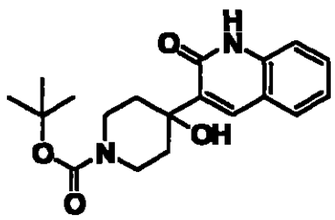
Example 5

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydroimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydroimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate (74 mg, 96.1 μmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL), and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The residue was dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 31.7 (52%) as a white solid. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.50 -0.10 (m, 0.7H), 0.50-0.90 (m, 1H), 1.05-1.55 (m, 12H), 1.55-2.60 (m, 16H), 2.73 (m, 0.8H), 2.85-3.19 (m, 2.6H), 3.30-3.60 (m, 1H), 3.65-4.18 (m, 3.4H), 4.26 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.25-5.57 (m, 1H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.10-7.60 (m, 7H), 7.84-7.97 (bs, 1H). Mass spec.: 638.46 $(M-H)^-$.

tert-Butyl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



A flask was charged with 3-bromoquinolin-2(1H)-one (*U.S. Pat. Appl. Publ.* 2002, US 2002099208 A1; Payack, J.F. *et al. J. Org. Chem.* 2005, 70, *1*, 175.) (1.0 g, 4.46 mmol) and sodium hydride (118 mg, 4.91 mmol). The solids were dissolved in tetrahydrofuran (30 mL), stirred for 15 min, and cooled to -78°C. The solution was treated with *tert*-butyllithium (1.7 M in pentane, 5.25 mL, 8.93 mmol) and stirred for 1 h. To this was added N-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (889 mg, 1.0 equiv). The ice bath was removed and stirring continued for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated ammonium chloride. The reaction was diluted with diethyl ether, washed with water (2X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The resulting oil was triturated with diethyl ether to give a white solid which was filtered, washed with diethyl

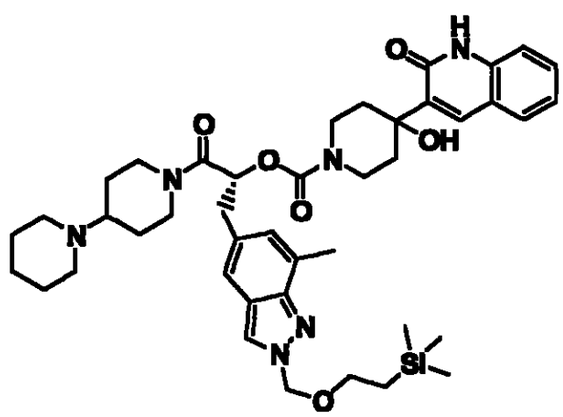
ether, and air dried to give 430 mg (28%) as a white powder. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.57 (bs, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H). Mass spec.: 367.35 $(MNa)^+$.

3-(4-Hydroxypiperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one



tert-Butyl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (300 mg, 0.87 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL). The reaction was stirred 30 min and concentrated. The residue was dissolved in water, extracted with dichloromethane (2X) which were discarded. The aqueous was made basic with solid potassium carbonate. The resulting solid was filtered to give 145 mg (68%) as a white powder. Mass spec.: 245.35 $(MH)^+$.

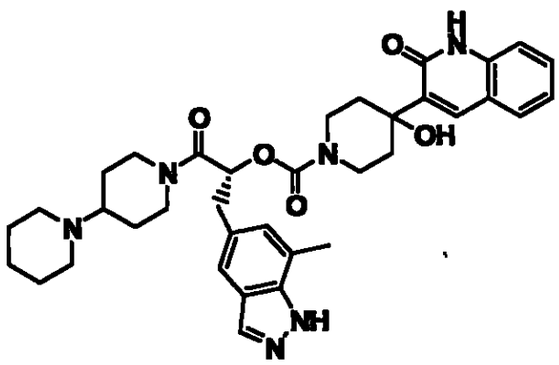
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 3-(4-hydroxypiperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one (55 mg, 1.0 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (79 µL, 0.45 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (3:97:1 methanol/dichloromethane/triethylamine) to give 90 mg (52%) as a foam solid. Mass spec.: 771.48 $(MH)^+$.

Example 6

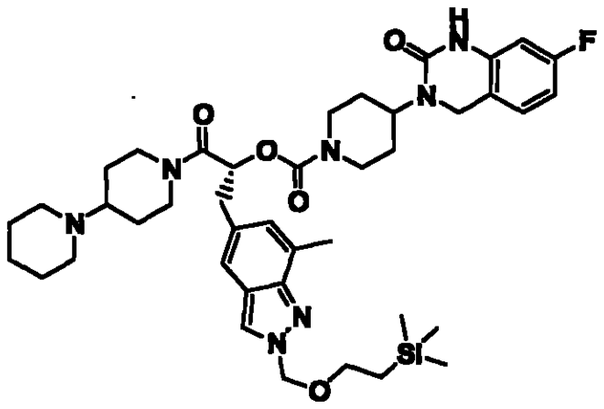
(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (90 mg, 0.12 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 to 10:90:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The residue was dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 41 mg (55%) as a white solid. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.40-0.00 (m, 0.6H), 0.50-0.95 (m, 0.7H), 1.10-2.75 (m, 21H), 2.83 (m, 0.7H), 3.02-3.65 (m, 6H), 3.68-4.35 (m, 3H), 4.37-4.57 (m, 1H), 5.40-5.65

(m, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 1H), 7.87-8.03 (m, 1H). Mass spec.: 641.61 $(MH)^+$.

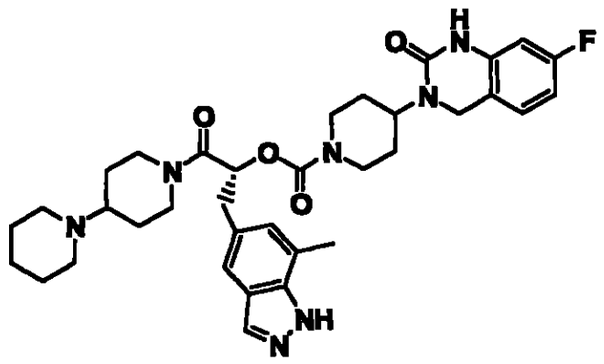
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-nitrophenyl carbonate (150 mg, 0.23 mmol) and 7-fluoro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (56.2 mg, 1.0 equiv) in dimethylformamide (1 mL) was added diisopropylethylamine (79 µL, 0.45 mmol) and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (3:97:1 methanol/dichloromethane/triethylamine) to give 93 mg (53%) as a tan foam solid. Mass spec.: 776.48 $(MH)^+$.

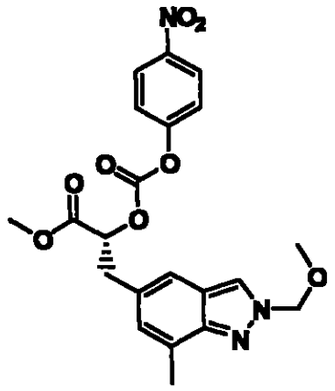
Example 7

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate



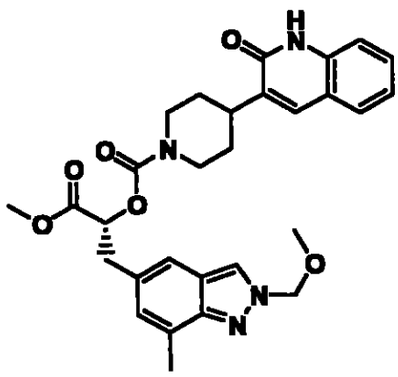
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate (93 mg, 0.12 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5:95:1 to 10:90:1 methanol/dichloromethane/triethylamine). The residue was dissolved in 10% methanol/dichloromethane and passed through a plug of basic alumina to give 41 mg (53%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.38-0.15 (m, 0.7H), 0.60-0.95 (m, 1H), 1.18-2.18 (m, 17H), 2.29 (m, 0.7H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.58-3.01 (m, 3.4H), 3.01-3.25 (m, 2.4H), 3.65-4.60 (m, 7H), 5.47 (m, 0.4H), 5.55 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7 H), 6.51 (m, 0.8H), 6.62 (m, 0.8H), 6.90-7.20 (m, 2.2H), 7.45 (bs, 1.1H), 7.98 (bs, 1H). Mass spec.: 648.64 $(MH)^+$.

(R)-Methyl 3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-2-((4-nitrophenoxy)carbonyloxy)propanoate



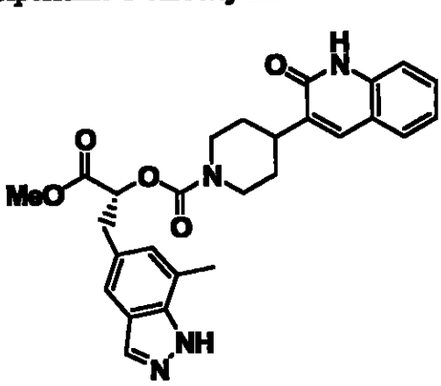
To a solution of (R)-methyl 2-hydroxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)propanoate (1.45 g, 5.21 mmol) and diisopropylethylamine (2.73 mL, 3.0 equiv) in dichloromethane (27 mL) at 0°C was added 4-nitrophenyl-chloroformate (1.58 g, 1.5 equiv) and *N,N*-dimethylaminopyridine (10 mg). The ice bath was removed and stirring continued for 7 h. The reaction was treated with an additional portion of diisopropylethylamine (1.5 mL, 1.65 equiv), 4-nitrophenyl-chloroformate (1.6 g, 1.5 equiv), and *N,N*-dimethylaminopyridine (10 mg) and stirred overnight. The reaction was concentrated, dissolved in ethyl acetate, washed with water, then 1 M potassium bisulfate, then saturated sodium bicarbonate (5X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 6.0 g (quant.) as a light brown oil, which was used immediately without purification. Mass spec.: 444.10 $(MH)^+$.

(R)-1-Methoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



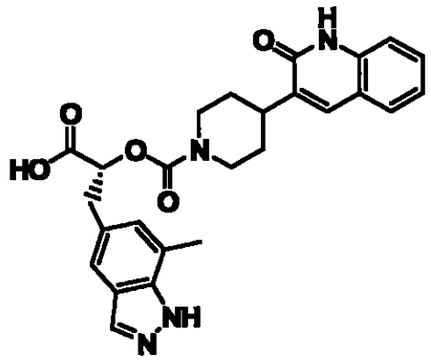
A flask was charged with (R)-methyl 3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-2-((4-nitrophenoxy)carbonyloxy)propanoate (2.31 g, 5.20 mmol), 3-(piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one (1.78 g, 1.5 equiv), diisopropylethylamine (1.82 mL, 2.0 equiv), and dimethylformamide (20 mL). The reaction was stirred at room temperature for 8 h and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water to give a suspension which was exhaustively extracted with ethyl acetate then dichloromethane. The organics were dried over magnesium sulfate and concentrated. Column chromatography (25% ethyl acetate/hexanes to 10% methanol/ethyl acetate) gave 2.40 g (86%) as a light yellow foam solid. Mass spec.: 533.30 $(MH)^+$.

(R)-1-Methoxy-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-1-methoxy-3-(2-(methoxymethyl)-7-methyl-2H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (1.20 g, 2.25 mmol) in methanol (20 mL) was added acetyl chloride (0.40 mL, 5.62 mmol). The reaction was warmed to reflux and held there for 1 h. The reaction was concentrated by rotary evaporation under high vacuum and purified by column chromatography (5% methanol/dichloromethane) to give 1.09 g (99%) as a white foam solid. Mass spec.: 489.29 $(MH)^+$.

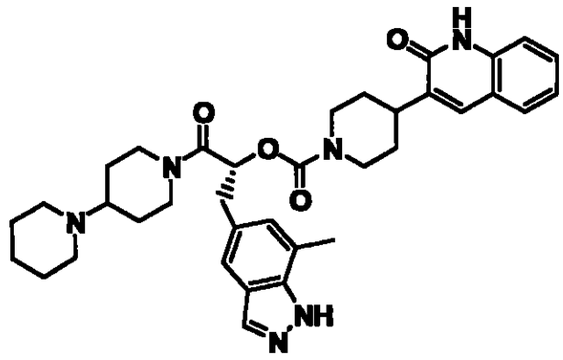
(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid



To a solution of (R)-1-methoxy-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (1.20 g, 2.46 mmol) in methanol (10 mL) and tetrahydrofuran (10 mL) at 0°C was added a precooled solution of lithium hydroxide monohydrate (309 mg, 3.0 equiv) in water (10 mL). After 2 h, the reaction was concentrated under high vaccuum (<25°C). The resulting residue was dissolved in water (20 mL), cooled to 0°C, and acidified to ca. pH 2 with 1 N hydrochloric acid. The suspension was maintained at 0°C for 1 h, filtered, and the solid washed with cold water. The resulting white solid was air dried and then dried under high vacuum overnight to give 1.04 g (89%) as a white solid. Mass spec.: 475.30 $(MH)^+$.

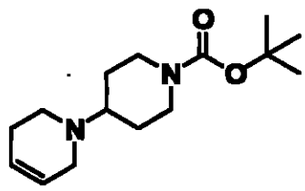
Example 4

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (500 mg, 1.05 mmol), diisopropylethylamine (0.37 mL, 2.11 mmol), and 4-piperidinopiperidine (355 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (4 mL) and dichloromethane (4 mL) at 0°C was added PyBOP® (576 mg, 1.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h, was concentrated, and purified by column chromatography (95:5:1 to 93:7:1 dichloromethane/methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 600 mg (88%) as a white powder. Mass spec.: 625.56 $(MH)^+$.

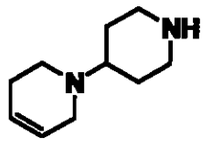
tert-Butyl 4-(5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)piperidine-1-carboxylate



4-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (797 mg, 4 mmol), 1,2,3,6-tetrahydropyridine (349 mg, 4.2 mmol), sodium cyanoborohydride (126 mg, 2 mmol), zinc chloride (410 mg, 3.2 mmol), and anhydrous methanol (20

mL) were mixed together and the mixture stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated from the mixture and the residue partitioned between 1 N sodium hydroxide and dichloromethane. The phases were separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane. The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, and the solvent evaporated. The residue was purified by flash column chromatography (1:1 hexanes/ethyl acetate to ethyl acetate to 1:3 methanol/ethyl acetate) to give 800 mg (75%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.75–5.70 (m, 1H), 5.68–5.64 (m, 1H), 4.13–4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.71–2.60 (m, 4H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.82–1.79 (m, 2H), 1.49–1.38 (m, 11H).

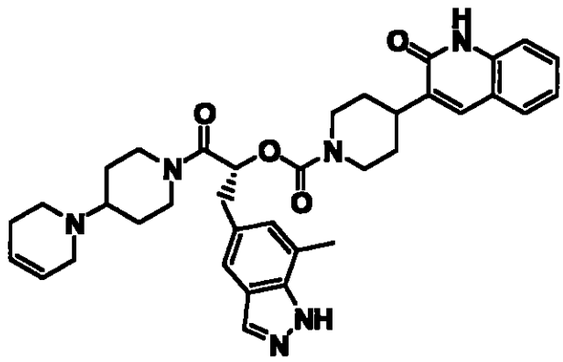
1-(Piperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine



tert-Butyl 4-(5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)piperidine-1-carboxylate (800 mg, 3 mmol) was dissolved in dichloromethane (54 ml). To this was added trifluoroacetic acid (7.9 ml) and triethyl silane (1.2 ml). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. Solvent was removed from the mixture *en vacuo*. The residue was dissolved in saturated sodium bicarbonate (50 ml) and stirred for 30 min. Sodium hydroxide (50 ml, 50% in water) was added to the solution which was then extracted with dichloromethane (3 x 100 ml). The organic extract was dried over sodium sulfate and the solvent evaporated to give 370 mg (74%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.74–5.70 (m, 1H), 5.68–5.64 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 4H), 2.64–2.53 (m, 4H), 2.43–2.37 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.85–1.82 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.47–1.38 (m, 2H).

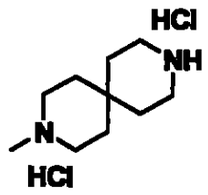
Example 8

(R)-1-(4-(5,6-Dihydropyridin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and 1-(piperidin-4-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (75.7 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.50 mL) and dichloromethane (0.50 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 35.9 mg (53%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.35-0.15 (m, 0.7H), 0.60-0.93 (m, 1H), 1.15-2.20 (m, 11H), 2.30-3.25 (m, 11H), 3.75-4.58 (m, 4H), 5.35-5.75 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.53-7.73 (m, 2H), 7.90-8.01 (m, 1H). Mass spec.: 623.33 $(MH)^+$.

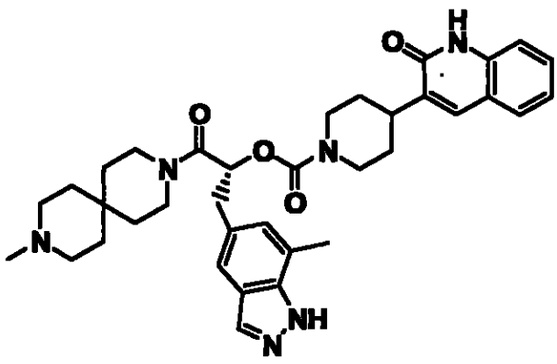
3-Methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane dihydrochloride



3-Benzyl-9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecane (Rice, L.M. *et al. J. Heterocyclic Chem.* 1964, 1, *3*, 125.) (1.2 g, 4.65 mmol) was dissolved in ethanol (20 mL). To this solution was added hydrochloric acid (4 N in dioxane, 3 mL) and palladium (10% on charcoal, 500 mg). The reaction was shaken on a Parr shaker overnight under 60 psi of hydrogen. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, concentrated, and the residue treated with a mixture of ethyl acetate and hexanes, to yield 670 mg (60%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 1.68-1.72 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 6H), 3.38 (m, 2H). Mass spec.: 169.12 $(MH)^+$.

Example 9

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate

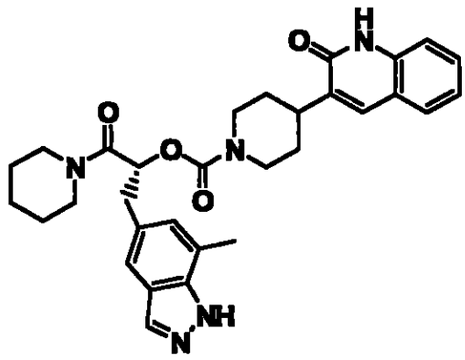


To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and 3-methyl-3,9-diaza-

spiro[5.5]undecane dihydrochloride (65.2 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.50 mL) and dichloromethane (0.50 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 52 mg (77%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.12-0.55 (m, 1H), 0.85 -1.70 (m, 11H), 1.85 (m, 2H), 2.05-2.42 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.73-3.30 (m, 8H), 3.65 (bs, 1H), 4.00-4.43 (m, 2H), 5.46 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.50 (bs, 0.5 H), 7.58 (m, 1H), 7.65 (bs, 0.5 H), 7.96 (s, 1H). Mass spec.: 625.33 $(MH)^+$.

Example 10

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate

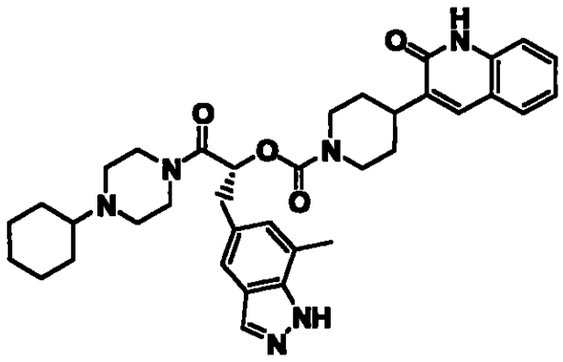


To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and piperidine (21 µL, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.5 mL) and dichloromethane (0.5 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina

column to give 55 mg (93%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.75-1.70 (m, 9H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.72-3.04 (m, 3H), 3.11 (m, 4H), 3.19-3.58 (m, 4H), 3.98-4.49 (m, 2H), 5.47 (dd, J=7.3, 7.3, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 2.5H), 7.58 (d, J=7.3, 1H), 7.65 (bs, 0.5H), 7.96 (s, 1H). Mass spec.: 542.29 $(MH)^+$.

Example 11

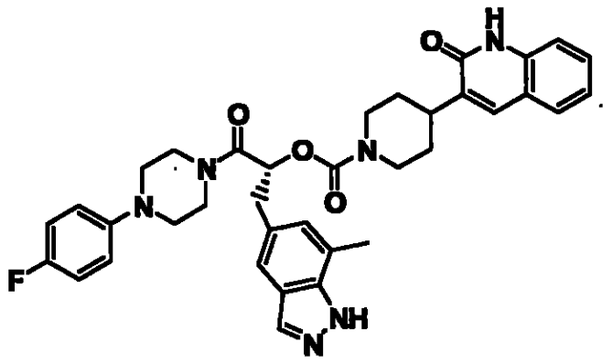
(R)-1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and 1-cyclohexylpiperazine (35.5 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.50 mL) and dichloromethane (0.50 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/methanol/ triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/ dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 62.3 mg (92%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.75-2.10 (m, 20H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77-3.41 (m, 9H), 3.73 (m, 1H), 4.04-4.49 (m, 2H), 5.52 (dd, J=8.2, 7.3, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 7.33 (d, J=7.9, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.53-7.76 (m, 2H), 8.01 (s, 1H). Mass spec.: 625.33 $(MH)^+$.

Example 12

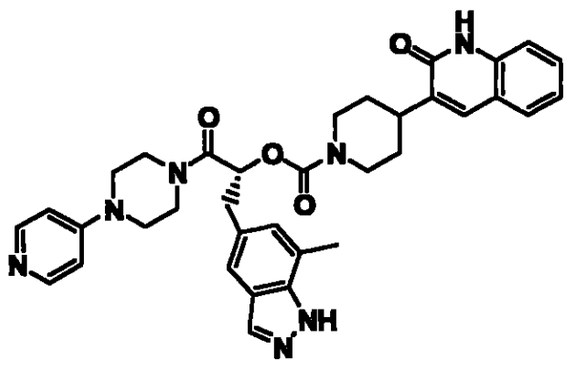
(R)-1-(4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and N-(4-fluorophenyl)piperazine (38.0 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.50 mL) and dichloromethane (0.50 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/ methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 71.2 mg (quant.) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 1.25-1.75 (m, 2H), 1.75-2.25 (m, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.75-3.30 (m, 13H), 3.48 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.05-4.50 (m, 2H), 5.55 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.9, 7.3, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (dd, J=7.9, 7.3, 1H), 7.51 (m, 1.5H), 7.61 (d, J=7.6, 1H), 7.67 (bs, 0.5H), 8.00 (s, 1H). Mass spec.: 637.28 $(MH)^+$.

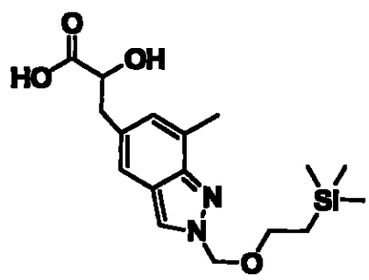
Example 13

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



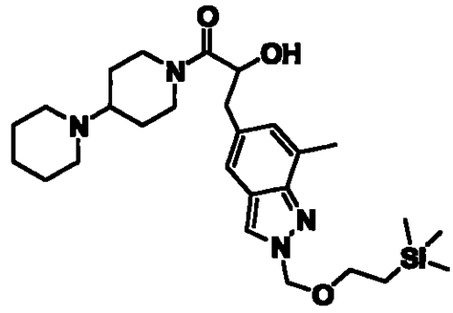
To a solution of (R)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)propanoic acid (50 mg, 0.11 mmol), diisopropylethylamine (37 µL, 0.21 mmol), and 1-(4-pyridyl)piperazine (34.4 mg, 2.0 equiv) in dimethylformamide (0.50 mL) and dichloromethane (0.50 mL) at 0°C was added PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 4 h, was concentrated, and purified by column chromatography (95:5:1 to 90:10:1 dichloromethane/methanol/triethylamine). The resulting residue was dissolved in 5% methanol/dichloromethane and passed through a basic alumina column to give 53.8 mg (80%) as a white powder. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 1.25-2.00 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.67 (bs, 1H), 2.80-3.31 (m, 7H), 3.35-3.83 (m, 5H), 4.05-4.49 (m, 2H), 5.52 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 6.64 (bs, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.52 (m, 1.5H), 7.62 (d, J=7.0, 1H), 7.69 (bs, 0.5H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (m, 2H). Mass spec.: 620.28 $(MH)^+$.

(±)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid



A Parr bottle was charged with 1-methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxoprop-2-en-2-yl benzoate (1.0 g, 2.14 mmol), methanol (15 mL), and palladium (10% on charcoal, 100 mg). The Parr shaker was pressurized to 60 psi of hydrogen and shaken for 6 h. The reaction was filtered through celite and concentrated. The resulting residue was dissolved in tetrahydrofuran (8 mL) and methanol (8 mL) and cooled to 0°C. To this was added a solution of lithium hydroxide monohydrate (358 mg, 8.54 mmol) in water (8 mL). The reaction was stirred at 0°C for 1 h, then at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated, dissoved in water, cooled to 0°C, and acidified with 1 M hydrochloric acid. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (2X). The organics were washed with a minimum of brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (5% to 10% methanol/dichloromethane) gave 340 mg (45%) as a colorless oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.04 (s, 9H), 0.93 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H). Mass spec.: 351.36 $(MH)^+$.

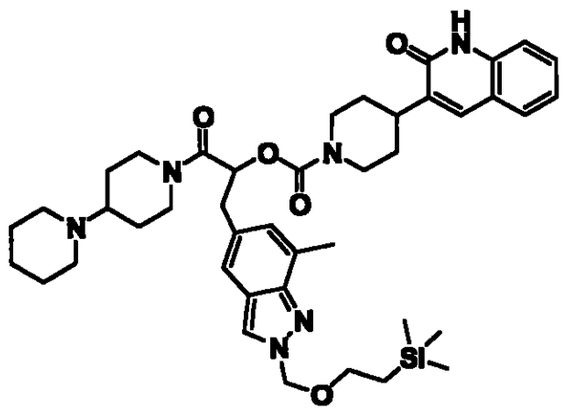
(±)-2-Hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one



To a solution of (±)-2-hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid (100 mg, 0.29 mmol), 4-piperidinopiperidine (96.0 mg, 2.0 equiv), and diisopropylethylamine (0.10 mL, 0.57 mmol) in dichloromethane (3.6 mL) at 0°C was added PyBOP® (156 mg, 0.30 mmol) in two portions. The reaction was stirred at 0°C for 15

minutes and at room temperature overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate, washed with water (2X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (4% to 10% methanol/dichloromethane) gave 130 mg (91%) as an oil. Mass spec.: 501.36 $(MH)^+$.

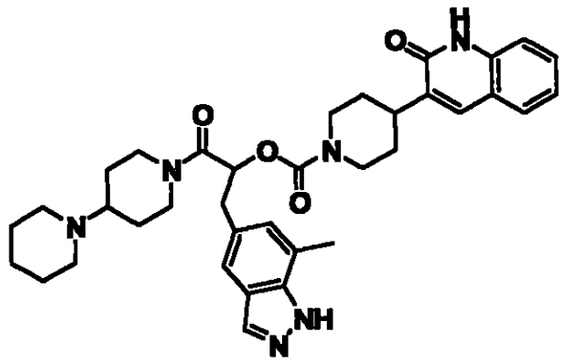
(±)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



To a solution of (±)-2-hydroxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-one (130 mg, 0.26 mmol) and diisopropylethylamine (91 µL, 0.52 mmol) in dichloromethane (1 mL) at 0°C was added 4-nitrophenyl-chloroformate (57.6 mg, 1.10 equiv). The ice bath was removed and stirring continued for 4 h. The reaction was treated with a solution of 3-(piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one (88.9 mg, 1.50 equiv) and diisopropylethylamine (91 µL, 0.52 mmol) in dimethylformamide (1 mL). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was poured into water/dichloromethane. The mixture was extracted with dichloromethane (2X) which was washed with saturated sodium bicarbonate, then water (2X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated. Column chromatography (5% to 20% methanol/dichloromethane) gave 112 mg (57%) as an oil.

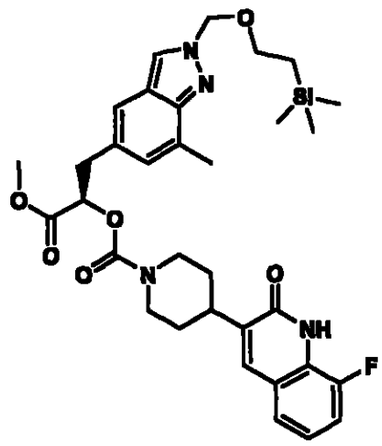
Example 14

(±)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



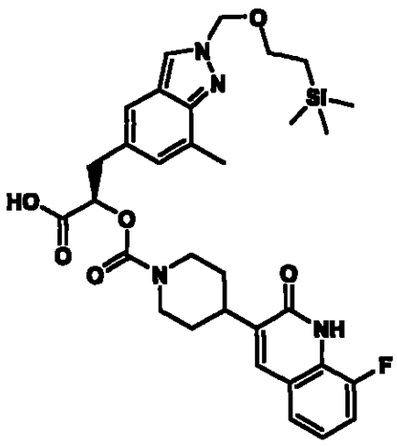
(±)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (112 mg, 0.15 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (50% in dichloromethane, 6 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (5% methanol/dichloromethane to 7:93:1 methanol/dichloromethane/33% trimethylamine in ethanol) gave 89.6 mg (97%) as a white solid. Mass spec.: 755.37 $(MH)^+$.

(R)-1-Methoxy-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



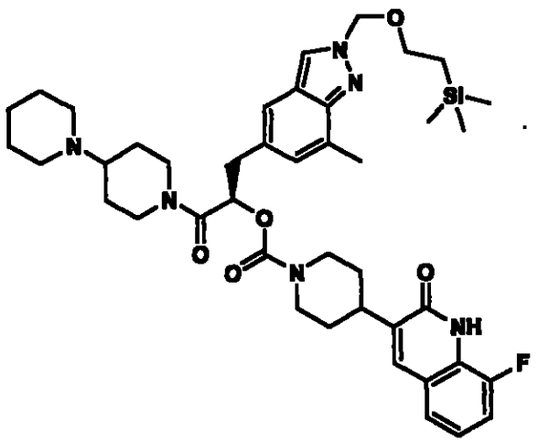
(R)-Methyl 3-(4-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-6-yl)-2-((4-nitrophenoxy)carbonyloxy)propanoate (75 mg, 0.24 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (6 mL). *N,N*-Diisopropylethylamine (1.5 mL, 8.6 mmol) was added to the mixture followed by 8-fluoro-3-(piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one hydrochloride (75 mg, 0.27 mmol). The reaction stirred at room temperature for 3 h. The mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL), washed successively with water (2X), 1 N hydrochloric acid, and brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained as white solid in 82% yield and used without further purification. Mass spec.: 637.2 $(MH)^+$.

(R)-2-(4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid



(R)-1-Methoxy-3-(4-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-6-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (120 mg, 0.19 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL). Water (2 mL) was added to the mixture followed by lithium hydroxide monohydrate (25 mg, 0.60 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 h and quenched by the addition of 1 N hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (2X). The combined organics were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained without further purification as white solid in 95% yield. Mass spec.: 621.1 $(M-H)^-$.

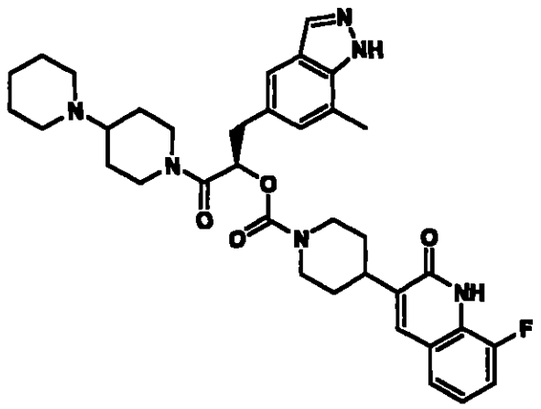
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



(R)-2-(4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carbonyloxy)-3-(7-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)propanoic acid (105 mg, 0.17 mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylformamide (3 mL). *N,N*-Diisopropylethylamine (100 μL, 0.57 mmol) was added to the mixture followed by o-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate (65 mg, 0.20 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 5 min. 4-Piperidinopiperidine (41 mg, 0.22 mmol) was added to the mixture. The reaction was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was diluted with ethyl acetae (25 mL), washed successively with water (3X), and brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained without further purification as white solid in 96% yield. Mass spec.: 773.3 $(MH)^+$.

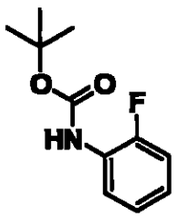
Example 15

(R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate



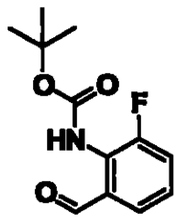
(R)-3-(7-Methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate (122 mg, 0.16 mmol) was dissolved in ethyl acetate (2 mL). Hydrochloric acid (4 N in dioxane, 3.0 mL) was added to the mixture. The reaction was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was concentrated *en vacuo* and purified by preparatory HPLC. Organic solvents were removed from the product fractions. The remaining aqueous solution was made basic with aqueous sodium bicarbonate and was extracted with ethyl acetate (2X). The combined organic extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained as an off-white solid in 59% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 13.03 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (dd, *J*=10.81, 8.09, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (d, *J*= 12.51, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (m, 10H), 0.78-0.26 (m, 1H). Mass spec.: 643.3425 $(MH)^+$.

tert-Butyl 2-fluorophenylcarbamate



To a solution of di-*tert*-butyldicarbonate (90.4 g, 414 mmol) in tetrahydrofuran (414 mL) was added 2-fluorobenzenamine (40.0 mL, 414 mmol). The reaction was heated at reflux overnight. The reaction was cooled, concentrated, dissolved in pentane, washed, in order, with 1 N potassium bisulfate (2X), water, 20% potassium hydroxide, and brine, and then dried over magnesium sulfate and concentrated to give a light brown oil which was dried under high vacuum to give 83.7 g (96%) as a light brown oil which was used without further purification. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.52 (s, 9H), 6.68 (bs, 1H), 6.85-7.20 (m, 3H), 8.07 (dd, *J*=8.1, 8.1 Hz, 1H). Mass spec.: 234.18 $(MNa)^+$.

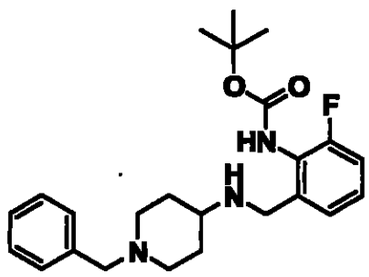
tert-Butyl 2-fluoro-6-formylphenylcarbamate



tert-Butyl 2-fluorophenylcarbamate (42.7 g, 202 mmol) was concentrated from toluene *in vacuo* (3X) to remove any traces of water. The resulting residue was dissolved in tetrahydrofuran (600 mL), and cooled to -78°C. To this was added *tert*-butyllithium (1.7 M in pentane, 285 mL, 485 mmol) in dropwise fashion. After addition was complete, the reaction was stirred at -78°C for 30 minutes. The solution was allowed to gradually warm to -20°C before re-cooling to -78°C. To this was added dimethylformamide (46.9 mL, 606 mmol). The reaction was allowed to gradually warm to room temperature overnight. The

reaction was poured into a separatory funnel containing diethyl ether and water. The organics were washed with water (3X) and concentrated. The combined aqueous washes were neutralized with 1 M potassium bisulfate and extracted with diethyl ether. The ethereal layers were combined with the other organics, washed with water, then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 48.1 g (100%) as a yellow oil which was used without further purification. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.50 (s, 9H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 9.99 (d, *J*=1.2 Hz, 1H). Mass spec.: 262.16 $(MNa)^+$.

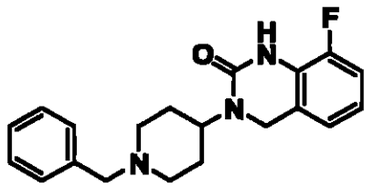
tert-Butyl 2-((1-benzylpiperidin-4-ylamino)methyl)-6-fluorophenylcarbamate



To a solution of *tert*-butyl 2-fluoro-6-formylphenylcarbamate (48.0 g, 201 mmol) in ethanol (100 mL) was added 4-amino-1-benzylpiperidine (41.0 mL, 201 mmol). The solution was concentrated *in vacuo*, and then water was removed by twice dissolving the residue in toluene and concentrating the solution *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in tetrahydrofuran (250 mL), cooled to 0°C, and treated with sodium borohydride (3.80 g, 100 mmol). The ice bath was removed and stirring continued overnight. The reaction was treated with ethanol (250 mL), an additional portion of sodium borohydride (2.00 g, 53 mmol), and an additional portion of 4-amino-1-benzylpiperidine (2.0 mL, 9.8 mmol). The resulting solution was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was cooled to 0°C, quenched by addition of saturated ammonium chloride, filtered to remove solids, and concentrated to remove most (but not all) of the tetrahydrofuran. The reaction was extracted with diethyl ether (2X). The ethereal

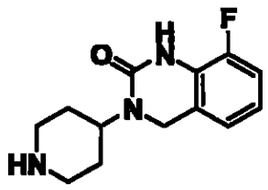
layer was washed with water (3X), then brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 83 g (100%) as a viscous yellow oil which was pure enough to use in the following step. Mass spec.: 414.51 $(MH)^+$.

3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-8-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one



tert-Butyl 2-((1-benzylpiperidin-4-ylamino)methyl)-6-fluorophenylcarbamate (83.0 g, 201 mmol) was dissolved in pyridine (600 mL) and heated at reflux for 12 h. The reaction was concentrated, triturated with hot diethyl ether and placed in the freezer overnight. The resulting solid was filtered to give 68.1 g (64%) as a white solid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.68 (m, 2H), 1.86 (dddd, *J*=11.9, 11.9, 11.9, 3.4 Hz, 2H), 2.14 (dd, *J*=11.6, 10.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.34-4.44 (m, 3H), 6.71 (bs, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.94 (dd, *J*=9.2, 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H). Mass spec.: 340.30 $(MH)^+$.

8-Fluoro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one

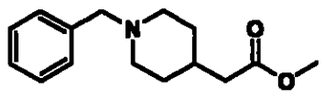


To a solution of 3-(1-benzylpiperidin-4-yl)-8-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2.50 g, 7.37 mmol) in acetic acid (50 mL) under nitrogen, was added palladium (10% on charcoal, 300 mg). The Parr shaker was pressurized to 50 psi and shaken for two days. The flask was flushed with nitrogen, filtered, and concentrated. The residue was dissolved in methanol and

re-concentrated to give a light brown oil which solidified upon standing. The residue was dissolved in 1 N hydrochloric acid, and concentrated *in vacuo*, maintaining the temperature at 40°C. The resulting oil was dissolved in methanol, concentrated, and dried under high vacuum to give 2.19 g (quant.) of the hydrochloride salt as an off-white solid.

Generation of the freebase: The hydrochloride salt (15.1 g, 52.8 mmol) was suspended in 2 N sodium hydroxide (40 mL) and stirred at room temperature for 2.5 h. The remaining solid was filtered, washed with water (0°C, 2X 50 mL), then anhydrous diethyl ether (100 mL). The resulting solid was dried under high vacuum overnight to give 12.5 g (95%). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.71 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.95 (m, 1H). Mass spec.: 250.22 $(MH)^+$.

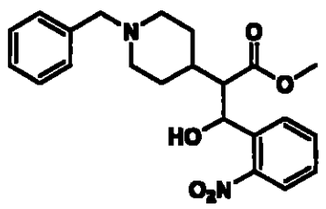
Methyl 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)acetate



Sodium hydride (60% in mineral oil, 10.55 g, 264 mmol) was washed with hexanes then suspended in *N,N*-dimethylformamide (200 mL). Mixture was cooled to 0°C. Trimethyl phosphonoacetate (38.0 mL, 249 mmol) was added to the mixture dropwise. The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes. 1-Benzyl-4-piperidone (40.0 mL, 220 mmol) was added to the reaction mixture dropwise. The reaction was warmed to ambient temperature and held with stirring for 1 h. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (500 mL), washed with water (2X), then brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (220 mL). Platinum(IV) oxide (600 mg, 2.64 mmol) was added to the mixture. The reaction vessel was placed on a Parr apparatus, charged with 40 psi of hydrogen gas, and shaken at room temperature for 5 h. The reaction mixture was removed from the apparatus, filtered through celite, and concentrated. The residue was passed through a short column of silica gel eluting with ethyl acetate. Fractions were

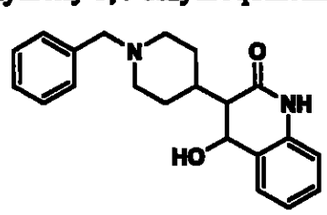
concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained as amber oil in 90% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.16 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.83 (d, *J*=11.71, 2H), 2.20 (d, *J*=6.95, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H). Mass spec.: 249.3 $(MH)^+$.

Methyl 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-hydroxy-3-(2-nitrophenyl)propanoate



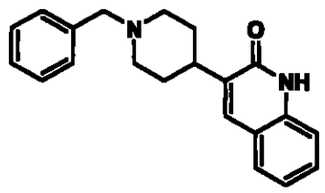
Diisopropylamine (3.50 mL, 24.9 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL). The mixture was cooled to -78°C. Butyllithium (2.5 M in pentane, 9.8 mL, 24.5 mmol) was added to the mixture dropwise, and the reaction stirred at -78°C for 15 min. A solution of methyl 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)acetate (5.50 g, 22.2 mmol) in THF (8 mL) was then added to the mixture dropwise over 20 minutes. The reaction was stirred at -78°C for 45 minutes. A solution of 2-nitrobenzaldehyde (3.70 g, 24.5 mmol) in THF (5 mL) was then added to the mixture dropwise over 15 minutes. The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes and quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride. The resulting mixture was warmed to room temperature, extracted with ethyl acetate (2X). The combined organics were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated. Silica gel chromatography afforded the desired product in 89% yield as light yellow foam. Mass spec.: 399.3 $(MH)^+$.

3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one



Methyl 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-hydroxy-3-(2-nitrophenyl)propanoate (950 mg, 2.4 mmol) was dissolved in acetic acid (20 mL). Iron(0) (1.0 g, 17.7 mmol) was added to the mixture. The reaction was heated at 85°C and held with stirring for 1.5 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with water (30 mL). The liquid was decanted away from the solids. The aqueous solution was concentrated *in vacuo*. The residue was treated with ethyl acetate (50 mL). The mixture was made basic with aqueous sodium hydroxide. Celite was added to the resulting suspension to create a slurry which was in turn was filtered. The filtrate layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. Combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The title compound was obtained without further purification as yellow oil in 69% yield. Mass spec.: 335.3 $(MH)^+$.

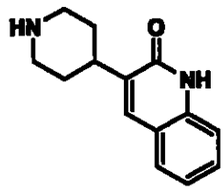
3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one



3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-hydroxy-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one (550 mg, 1.6 mmol) was suspended in benzene (10 mL). p-Toluenesulfonic acid monohydrate (370 mg, 1.9 mmol) was added to the mixture. The reaction was heated to reflux and held there for 1 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting residue was dissolved in 10% ethanol/dichloromethane (50 mL) and washed with aqueous sodium bicarbonate (2X). The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with diethyl ether to give a solid which was filtered, washed with diethyl ether, and dried *in vacuo*. The title compound was obtained as off-white solid in 63% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 11.72 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=6.95, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.20 (m,

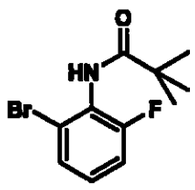
2H), 7.14 (t, *J*=7.50, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.92 (d, *J*= 11.34, 2H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.04 (t, *J*= 10.61, 2H), 1.78 (d, *J*= 12.08, 2H), 1.71-1.47 (m, 2H). Mass spec.: 319.3 $(MH)^+$.

3-(Piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one



3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one (1.72 g, 5.40 mmol) was suspended in methanol (70 mL). A catalytic amount of palladium hydroxide (20% on carbon) was added to the mixture. The reaction vessel was placed on a Parr apparatus and charged with 55 psi of hydrogen. The reaction was shaken at room temperature for 5 h. The mixture was removed from the apparatus and filtered. The filtrate was concentrated to give the title compound as white solid in 90% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (d, *J*= 10.61, 1H), 7.41 (t, *J*= 7.50, 1H), 7.26 (d, *J*= 8.05, 1H), 7.13 (t, *J*= 7.32, 1H), 3.02 (d, *J*= 11.71, 2H), 2.82 (t, *J*= 11.89, 2H), 2.58 (t, *J*= 11.71, 2H), 1.73 (t, *J*= 11.71, 2H), 1.42 (m, 2H). Mass spec.: 229.4 $(MH)^+$.

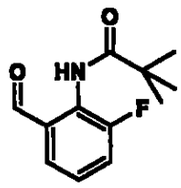
N-(2-Bromo-6-fluorophenyl)pivalamide



2-Bromo-6-fluoroaniline (8.2 g, 43.2 mmol) was dissolved in pyridine (10 mL) and treated with pivaloyl chloride (7.0 mL, 57.2 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and treated with ethyl acetate (50 mL). Mixture was washed 1 N

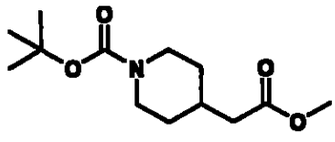
hydrochloric acid (2X), then brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with hexanes to give a solid which was filtered, washed with hexanes, and dried *in vacuo*. The title compound was obtained as white solid in 76% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.31 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.98 (bs, 1H), 1.34 (s, 9H). Mass spec.: 274.1 $(MH)^+$, 276.1 $(MNa)^+$.

N-(2-Fluoro-6-formylphenyl)pivalamide



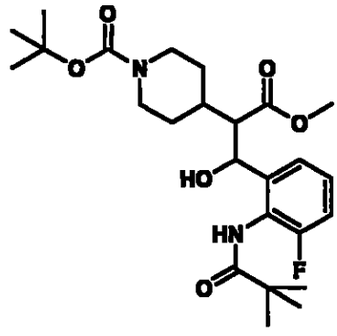
N-(2-Bromo-6-fluorophenyl)pivalamide (7.0 g, 25.5 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (200 mL). The mixture was cooled to -78°C, and treated with butyllithium (2 M in cyclohexane, 31.0 mL, 62.0 mmol) dropwise. The reaction mixture was held at -78°C for 30 minutes. A solution of *N,N*-dimethylformamide (10.0 mL, 129 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) was added to the reaction mixture dropwise. The reaction was held at -78°C for 30 minutes and quenched by the addition of aqueous ammonium chloride. The mixture was allowed to warm to room temperature and extracted with ethyl acetate (2X). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated. Silica gel chromatography afforded the desired product as white solid in 80% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.93 (d, *J*=1.83, 1H), 9.14 (bs, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). Mass spec.: 224.2 $(MH)^+$.

tert-Butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate



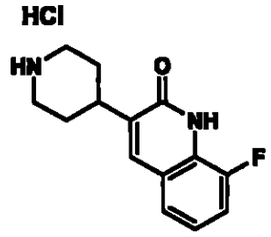
Sodium hydride (60% in mineral oil, 4.8 g, 120 mmol) was washed with hexanes and then suspended in *N,N*-dimethylformamide (100 mL). The mixture was cooled to 0°C. Trimethyl phosphonoacetate (17.0 mL, 111 mmol) was added to the mixture dropwise. The reaction was held at 0°C for 45 minutes. A solution of *N-tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (18.5 g, 92.6 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (25 mL) was added to the reaction mixture dropwise. The mixture was held at 0°C for 1 h and then warmed to room temperature where it was held for 1 h. The reaction was quenched with 1 N hydrochloric acid. The mixture was extracted with diethyl ether (2X). Combined organic layers were washed with water (2X), then brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in 1:1 ethyl acetate/methanol (60 mL). A catalytic amount of palladium (10% on charcoal) was added to the mixture. The reaction vessel was placed on a Parr apparatus, charged with 55 psi of hydrogen, and shaken at room temperature for 18 h. The reaction mixture was removed from the Parr apparatus and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound as lightly colored oil in 94% yield. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.04 (d, *J*= 10.25, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.68 (t, *J*= 14.44, 2H), 2.21 (d, *J*=6.95, 2H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.64 (d, *J*= 13.54, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25-1.03 (m, 2H).

tert-Butyl 4-(1-(3-fluoro-2-pivalamidophenyl)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropan-2-yl)piperidine-1-carboxylate



Diisopropylamine (3.40 mL, 24.2 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (70 mL). The mixture was cooled to -78°C. Butyllithium (2 M in cyclohexane, 12.2 mL, 24.4 mmol) was added dropwise to the reaction. The mixture was held at -78°C with stirring and held for 20 minutes. A solution of *tert*-butyl 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidine-1-carboxylate (5.20 g, 20.2 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) was added to the mixture dropwise. The mixture was held at -78°C with stirring and held for 45 min. In a separate flask, sodium hydride (60% in mineral oil, 970 mg, 24.3 mmol) was washed with hexanes then suspended in tetrahydrofuran (50 mL). The mixture was cooled to 0°C. A solution of *N*-(2-Fluoro-6-formylphenyl)pivalamide (4.50 g, 20.2 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added to the mixture dropwise. The mixture was held at 0°C with stirring and held for 1 h. The above prepared aldehyde mixture was added to the ester mixture dropwise over 1.25 h. The mixture was held at -78°C with stirring and held for 1 h. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride, warmed to room temperature, and diluted with water. The mixture was extracted ethyl acetate (2X) and the aqueous phase was discarded. The material was dried (magnesium sulfate), filtered, and concentrated to dryness. Silica gel chromatography gave the title compound as white foam in 81% yield. Mass spec.: 381.2 $(M-C_4H_8O_2+H)^+$.

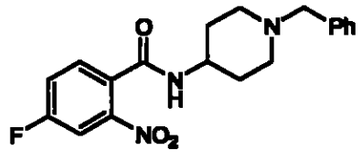
8-Fluoro-3-(piperidin-4-yl)quinolin-2(1H)-one hydrochloride



tert-Butyl 4-(1-(3-fluoro-2-pivalamidophenyl)-1-hydroxy-3-methoxy-3-oxopropan-2-yl)piperidine-1-carboxylate (7.86 g, 16.4 mmol) was dissolved in methanol (20 mL). Water (45 mL) was added to the mixture followed by concentrated hydrochloric acid (15 mL, 183 mmol). The reaction was heated to

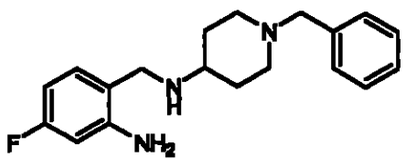
reflux and held for 2.5 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, redissolved in ethanol (50 mL), and concentrated *in vacuo*. The residue was crystallized from ethanol. The resulting solids were filtered, washed with cold ethanol, and dried *in vacuo*. The title compound was obtained as white solid in 83% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, *J*= 7.63, 1H), 7.36 (dd, *J*=10.22, 8.09, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.02 (d, *J*= 13.43, 2H), 1.88-1.71 (m, 2H). Mass spec.: 247.2 $(MH)^+$.

N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-4-fluoro-2-nitrobenzamide



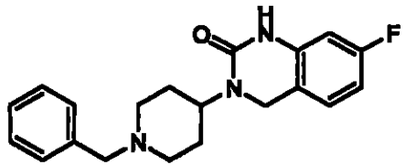
An oven dried flask was charged with 4-fluoro-2-nitrobenzoic acid (7.87 g, 42.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (6.32 g, 46.8 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (8.96 g, 46.7 mmol) and ethyl acetate (150 mL), followed by fast dropwise addition of triethylamine (11.8 mL, 84.7 mmol) at room temperature. The resulting white suspension was stirred for 3 h. The reaction was poured into 1:1 water/ethyl acetate (400 mL). After separation, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (200 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to give a solid upon standing over night. Trituration and washing with ethyl acetate (2 x 6 mL) afforded the title compound as a light yellow solid (9.87 g, 71% yield). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (dd, *J*=6.4, 2.0, 1H), 7.50 (dd, *J*=6.8, 4.0, 1H), 7.43-7.22 (m, 6H), 5.71 (d, *J*=6.4, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H). Mass spec.: 358.49 (MH^+).

N-(2-amino-4-fluorobenzyl)-1-benzylpiperidin-4-amine



To a solution of lithium aluminum hydride (4.01 g, 105.7 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (40 mL) at reflux was added N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-fluoro-2-nitrobenzamide (9.87 g, 30.2 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (125 mL) dropwise under nitrogen over 30 minutes. The resulting mixture was heated at reflux for 3 h under nitrogen. After cooling to room temperature, the reaction was carefully quenched with ice water (10 mL), sodium hydroxide (50% in water, 50 mL), and extracted with diethyl ether (2 x 500 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (8.64 g, 100% yield) as a yellow oil, which was pure enough for use in the next step. ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.52-7.40 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 1H), 6.53 (dd, *J*=11.2, 2.4, 1H), 6.48-6.38 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.68-3.46 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 2H). Mass spec.: 314.21 (MH^+).

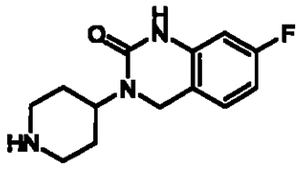
3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-7-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one



1,1'-Carbonyldiimidazole (6.92 g, 42.7 mmol) was added to a solution of N-(2-amino-4-fluorobenzyl)-1-benzylpiperidin-4-amine (8.64 g, 30.2 mmol) in dry tetrahydrofuran (150 mL) at 0°C in one portion. After 5 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The reaction was partitioned between water/diethyl ether (200 mL/200 mL). After separation, the aqueous solution was extracted with diethyl ether (200 mL). The combined organic solution was washed with brine (100 mL), dried over magnesium sulfate,

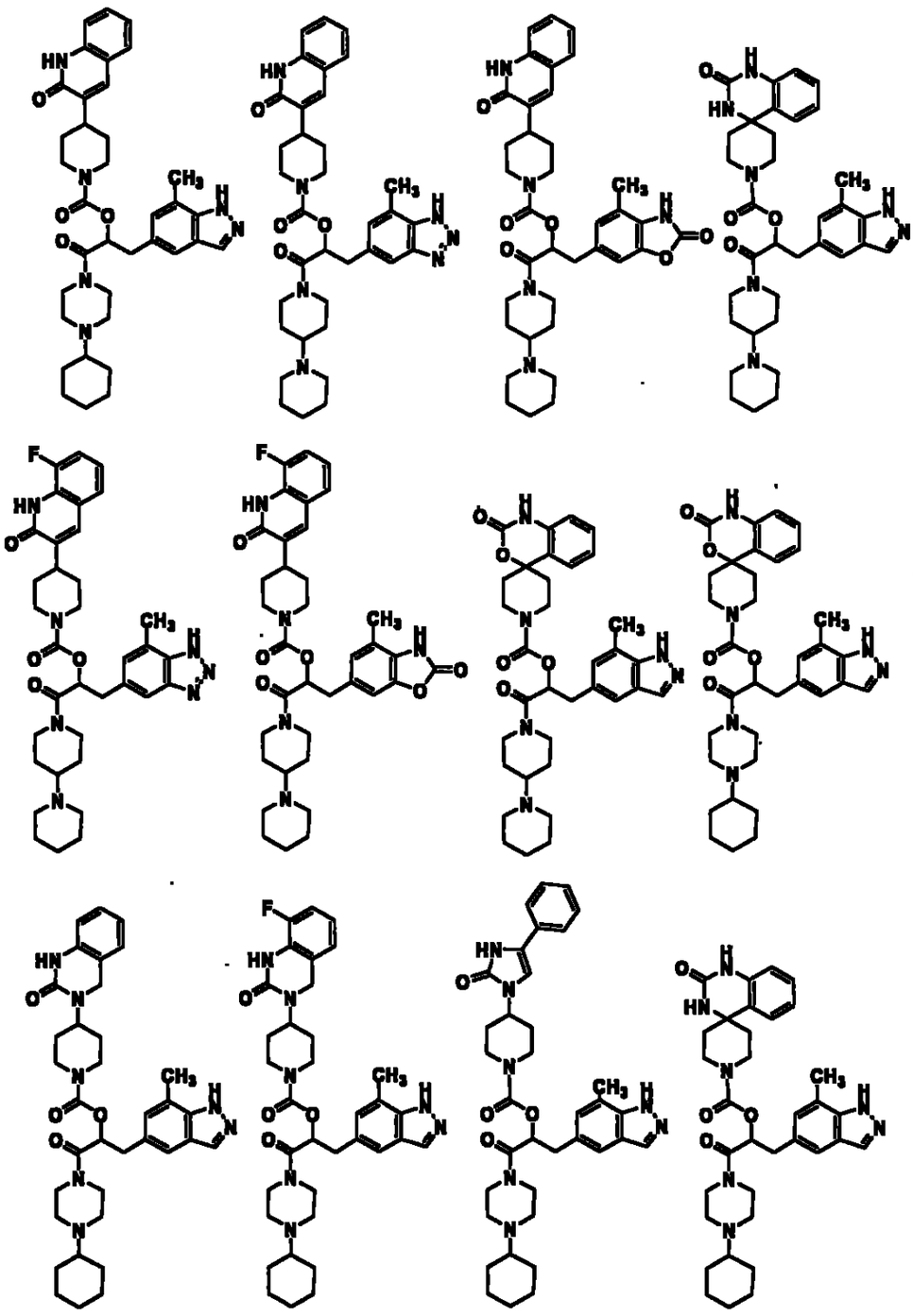
and concentrated *in vacuo* to afford a light yellow solid which was triturated with diethyl ether (3 x 10 mL) to give the title compound as a white solid (3.41g, 36% yield). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40-7.18 (m, 5H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.75 (dd, *J*=8.2, 2.6, 1H), 6.66 (dd, *J*=8.8, 4.8, 1H), 4.48-4.34 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.98 (d, *J*=11.2, 2H), 2.37-2.12 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=11.2, 2H); Mass spec.: 340.03 (MH^+).

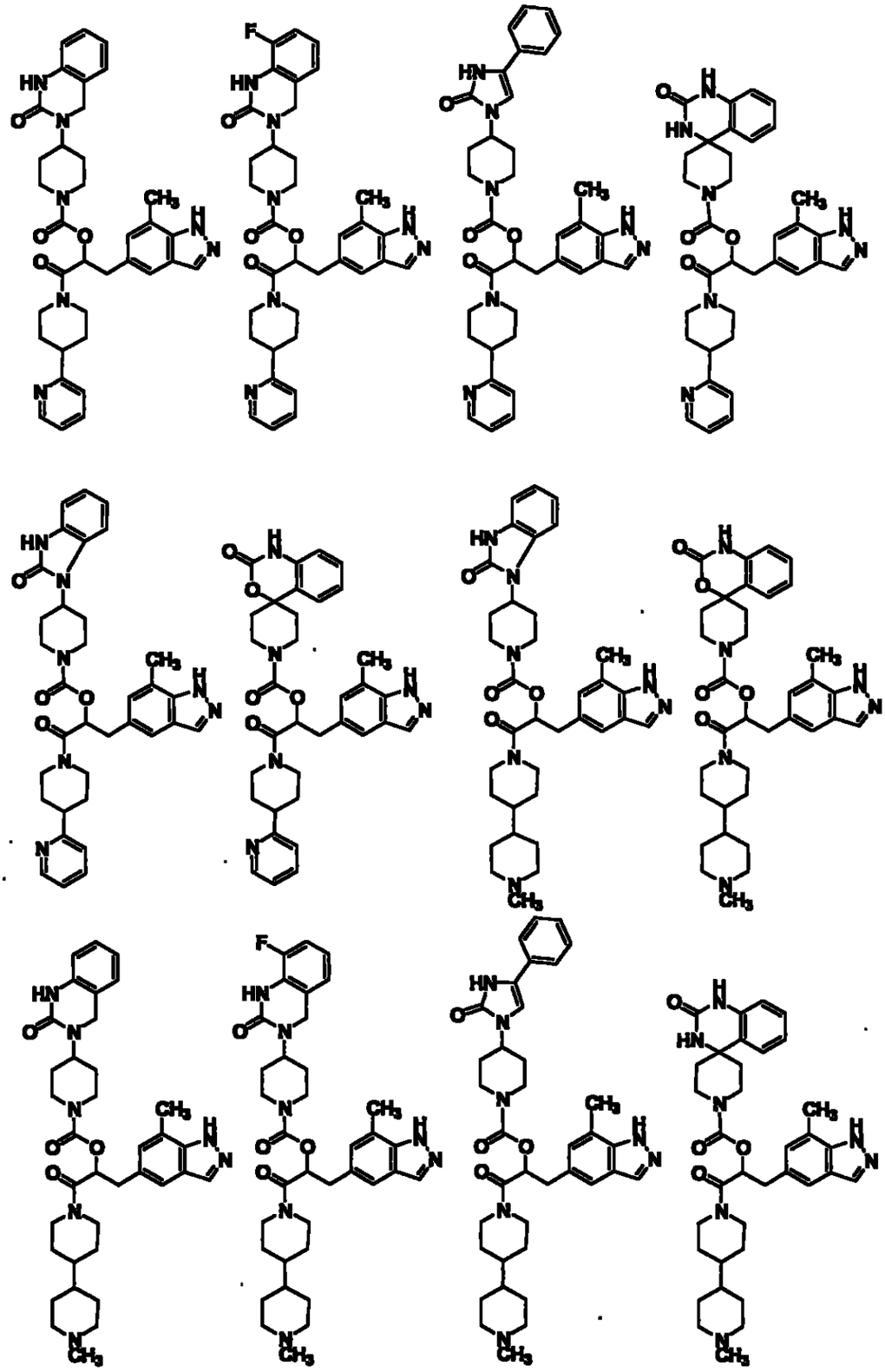
7-Fluoro-3-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one

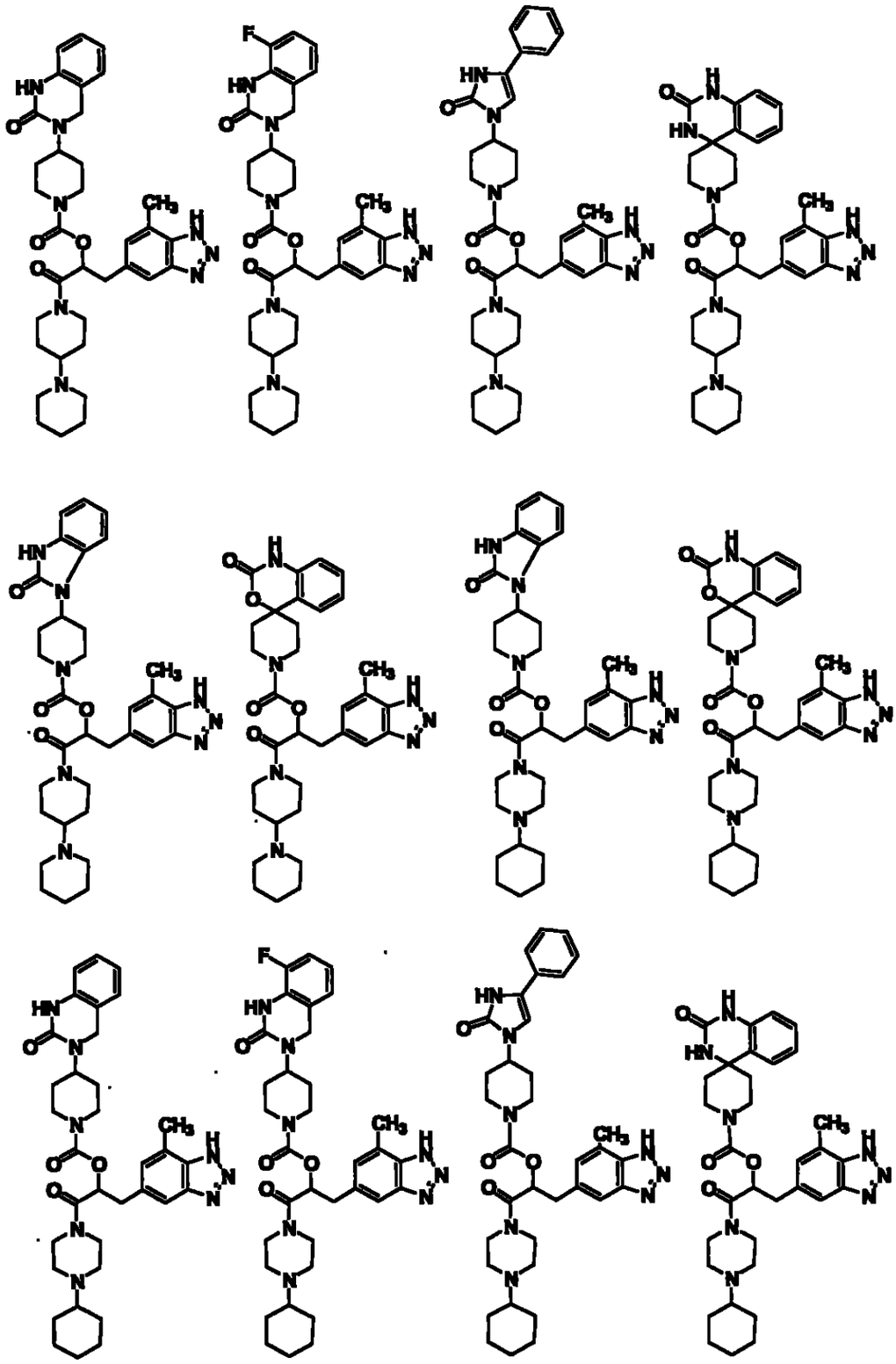


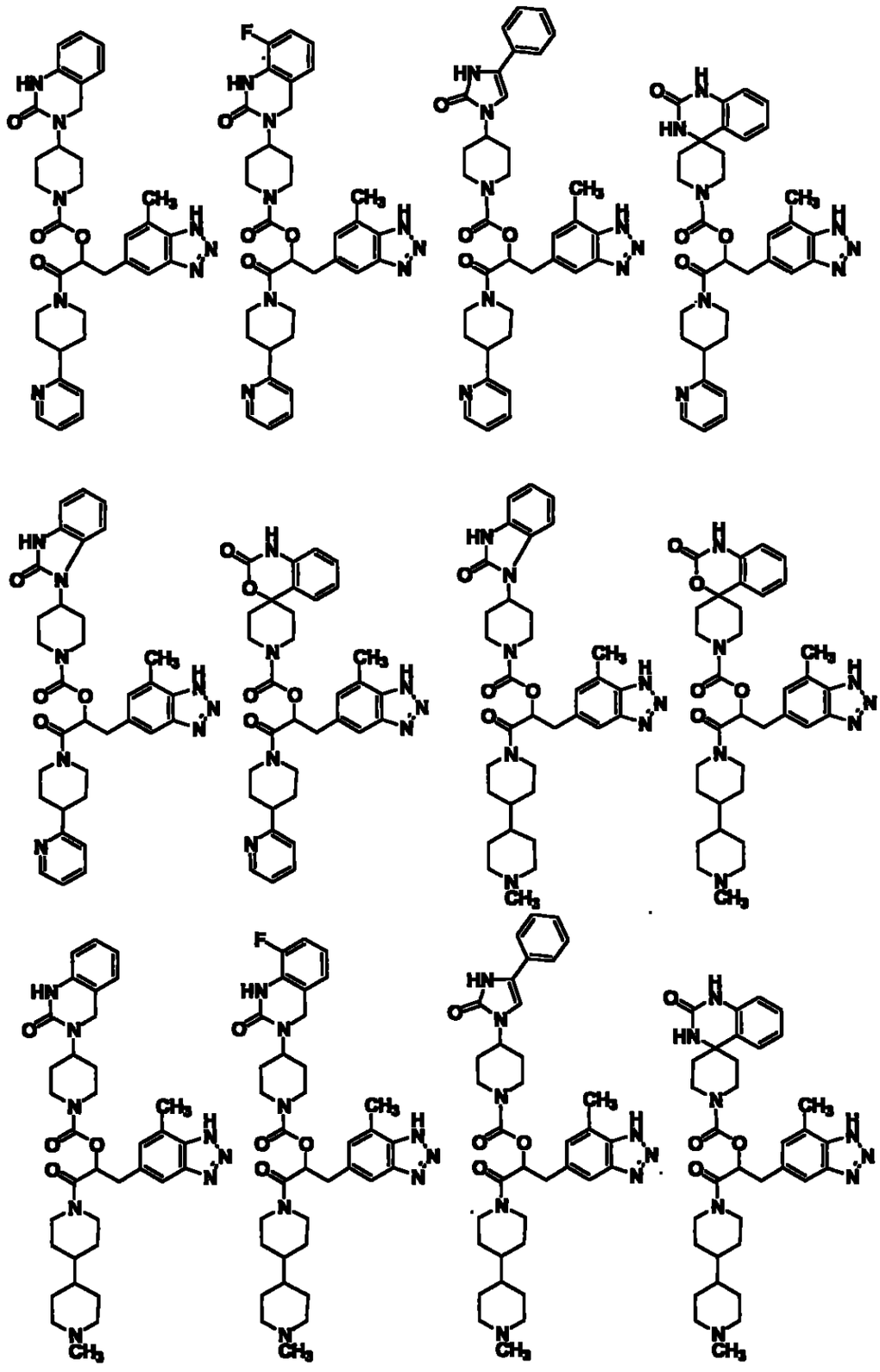
3-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-7-fluoro-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (1.32 g, 3.89 mmol) was dissolved in ethanol (100 mL) at room temperature. To this was added palladium (10% on charcoal, 130 mg). The resulting mixture was stirred under a hydrogen balloon for 4 d. The reaction was filtered through a pad of celite, eluting with ethanol (50 mL), and concentrated *in vacuo* to afford a yellow residue. Upon addition of diethyl ether (20 mL), a solid precipitated from solution. Trituration and filtration with diethyl ether (2 x 5 mL) gave the title compound as a yellow solid (0.842 g, 87% yield). ^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 6.94-6.88 (m, 2H), 6.78 (dd, *J*=6.2, 4.0, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H). Mass spec.: 250.10 (MH^+).

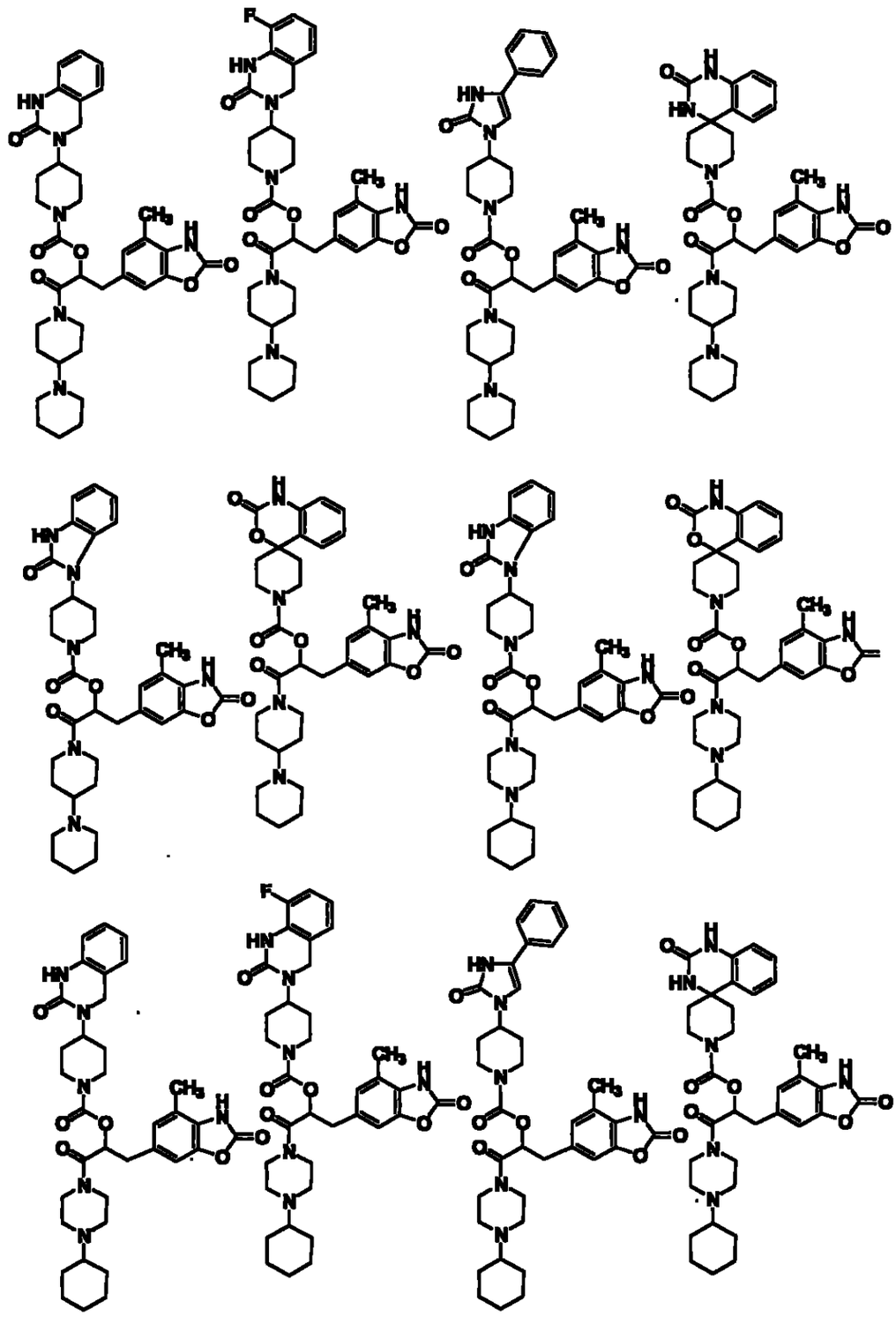
Furthermore, the following are also prophetically envisaged as compounds of the present invention (represented by structure):

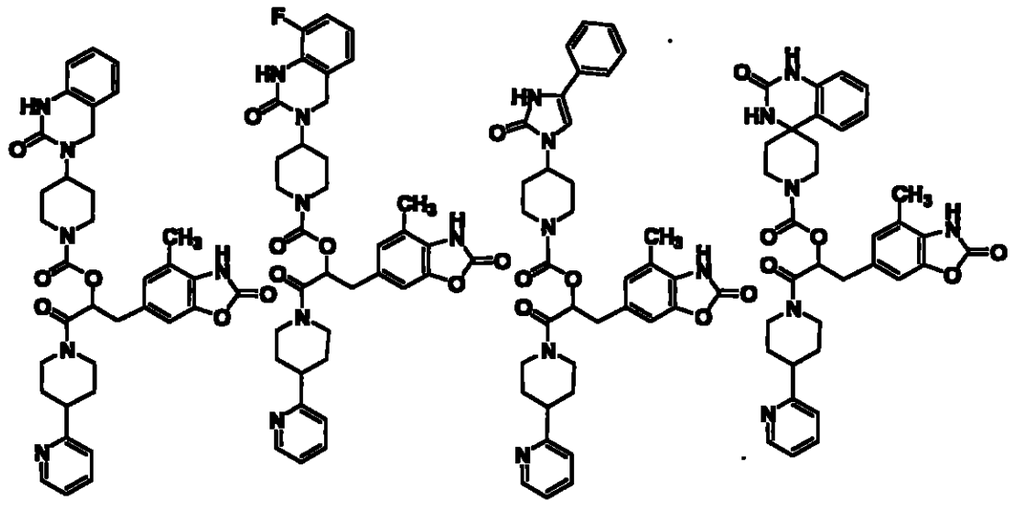


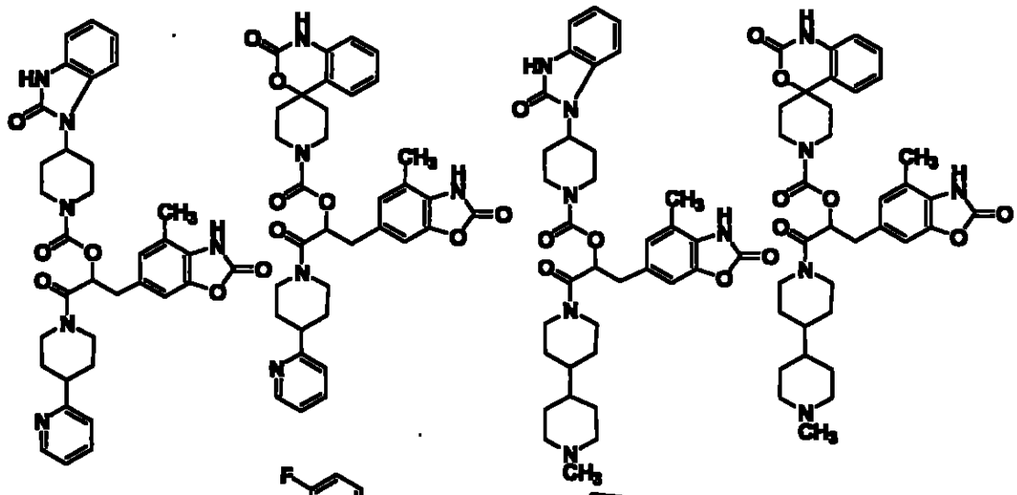


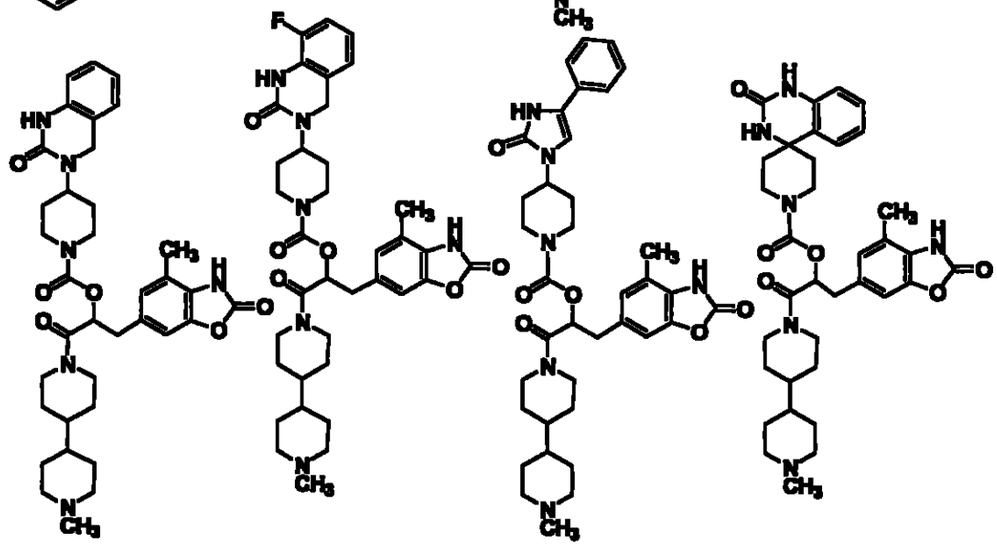


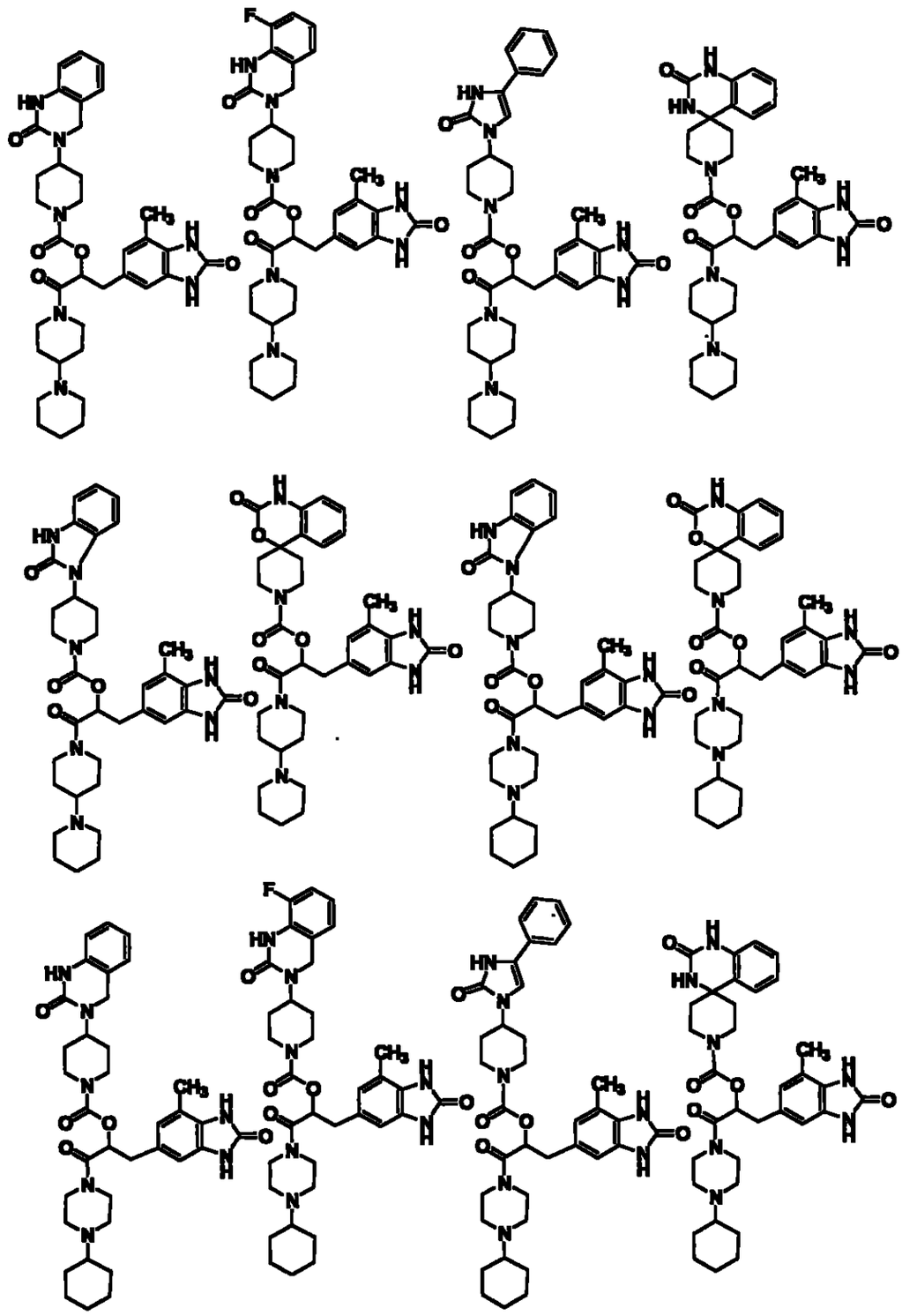


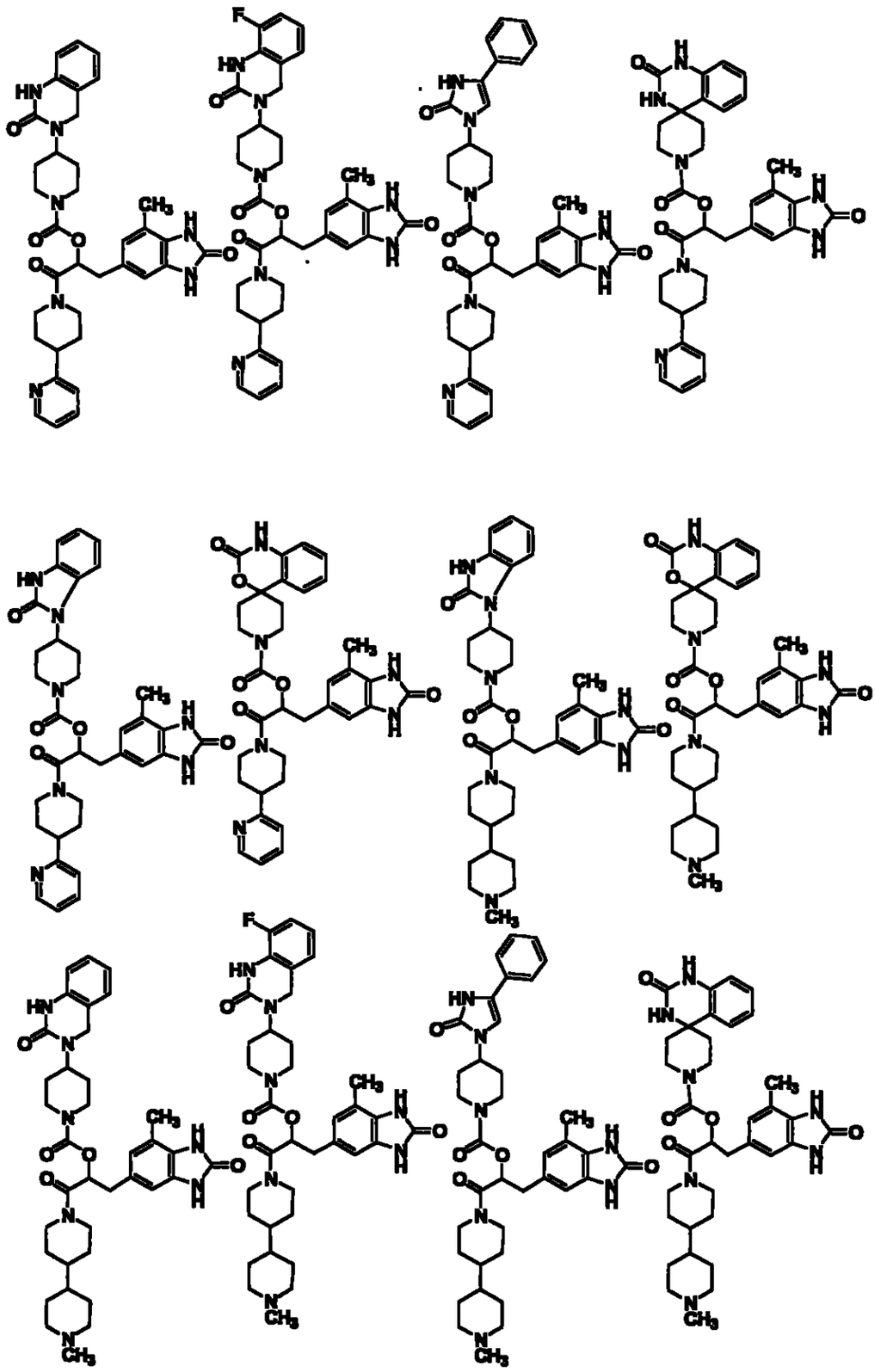












CGRP Binding Assay

Tissue Culture. SK-N-MC cells were grown at 37 °C in 5% CO_2 as a monolayer in medium consisting of MEM with Earle's salts and L-glutamine (Gibco) supplemented with 10% fetal bovine serum (Gibco).

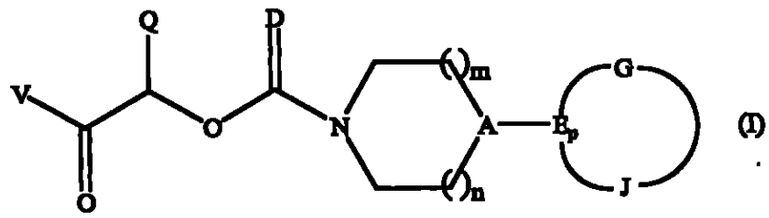
Cell Pellets. The cells were rinsed twice with phosphate-buffered saline (155 mM NaCl, 3.3 mM Na_2HPO_4, 1.1 mM KH_2PO_4, pH 7.4), and incubated for 5-10 min. at 4 °C in hypotonic lysis buffer consisting of 10 mM Tris (pH 7.4) and 5 mM EDTA. The cells were transferred from plates to polypropylene tubes (16 x 100 mm) and homogenized using a polytron. Homogenates were centrifuged at 32,000 x g for 30 min. The pellets were resuspended in cold hypotonic lysis buffer with 0.1% mammalian protease inhibitor cocktail (Sigma) and assayed for protein concentration. The SK-N-MC homogenate was then aliquoted and stored at -80 °C until needed.

Radioligand Binding Assay. The compounds of invention were solubilized and carried through serial dilutions using 100% DMSO. Aliquots from the compound serial dilutions were further diluted 25 fold into assay buffer (50 mM Tris-Cl pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 0.005% Triton X-100) and transferred (volume 50 µl) into 96 well assay plates. [^{125}I]-CGRP (Amersham Biosciences) was diluted to 60 pM in assay buffer and a volume of 50 µl was added to each well. SK-N-MC pellets were thawed, diluted in assay buffer with fresh 0.1% mammalian protease inhibitor cocktail (Sigma), and homogenized again. SK-N-MC homogenate (5 µg/well) was added in a volume of 100 µl. The assay plates were then incubated at room temperature for 2 h. Assays were stopped by addition of excess cold wash buffer (20 mM Tris-Cl pH 7.5, 0.1% BSA) immediately followed by filtration over glass fiber filters (Whatman GF/B) previously soaked in 0. 5% PEI. Non-specific binding was defined with 1 µM beta-CGRP. Protein bound radioactivity was determined using a gamma or scintillation counter. The IC_{50} was defined as the concentration of a compound of invention required to displace 50% of radioligand binding.

Human CGRP receptor binding affinities for Examples 1-15 were each less than 1nM.

What is claimed is:

1. A compound according to Formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

wherein

V is $-N(R^1)(R^2)$ or OR^4;

R^4 is H, C_{1-6}alkyl, C_{1-4}haloalkyl or $(C_{1-4}alkylene)_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ is C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, adamantyl, quinuclidyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino or dioxolanyl; and

$R^{4'}$ is optionally substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, $(C_{1-3}alkyl)_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl; and

$R^{4'}$ optionally contains 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the ring structure of $R^{4'}$;

R^1 and R^2 are each independently L^1, wherein L^1 is selected from the group consisting of H, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, -C_{1-6}alkylene-amino(C_{1-3}alkyl)$_2$, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, adamantyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, dioxolanyl, thienyl, tetrahydrothienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino, thiomorpholino and dioxolanyl; and

R^1 and R^2 are each optionally and independently substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, cyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}haloalkyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxy, amino, C_{3-7}cycloalkyl, C_{1-3}alkylamino, C_{1-3}dialkylamino, (C_{1-3}alkyl)$_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

R^1 and R^2 optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising R^1 and R^2;

wherein L^1 is optionally and independently interrupted from the nitrogen to which it is attached by L^2, wherein L^2 is independently C_{1-3}alkylene or C_{1-3}alkylidene; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,

wherein X is azetidinyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl,

pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino or thiomorpholino;

wherein X is optionally substituted with Y, wherein

Y is dioxolanyl, C_{1-9}alkyl, C_{2-9}alkenyl, C_{2-9}alkynyl, C_{1-4}alkylamino, C_{1-4}dialkylamino, C_{1-4}alkoxy, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, azetidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, imidazolidinonyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, azepinyl, diazepinyl, pyridyl, pyrimidinyl, dihydrobenzimidazolonyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholino, benzothiazolyl, benzisothiazolyl or thiomorpholino;

and wherein X and Y are

optionally interrupted with Z,

wherein Z is –NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, NC(O)NH_2, -NH-, -C_{1-3}alkylene-, -C_{1-3}alkylene-, -C_{1-3}alkenylene-NHC(O)O-C_{1-3}alkylene-; and

optionally and independently

substituted with 1 or 2 of the same or different substituents selected from the group consisting of halo, C_{1-4}alkyl, amino, C_{1-3}alkylamino, -C_{1-6}alkylene-amino(C_{1-3}alkyl)$_2$,

(C_{1-3}alkyl)$_{0-2}$ureido, phenyl and benzyl;

X and Y optionally and independently contain 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of the heterocycles comprising X and Y;

provided that if X is substituted with Y, and if X and Y are not interrupted with Z, then

X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety;

Q is Q' or Q";

wherein

Q' is $(S^y)_sR^3$; and

Q" is $NH(S^y)_sR^3$, $NHC(O)(S^y)_sR^3$, $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, $O(S^y)_sR^3$, $(S^y)_sNHR^3$, $(S^y)_sNHC(O)R^3$, $(S^y)_sNHC(O)OR^3$, $(S^y)_sNHC(O)NHR^3$ or $(S^y)_sOR^3$;

wherein S^y is C_{1-3}alkylene or C_{1-3}alkylidene and s is 0 or 1;

R^3 is R^{3a} or R^{3b}

wherein

R^{3a} is

(vi) a heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to five of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S and said heterocycle optionally

containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused rings;

(vii) a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S, optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle;

(viii) C_{3-7}cycloalkyl;

(ix) carbazolyl, fluorenyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-4}alkylene-phenyl, or napthyl; or

(x) C_{1-8}alkyl, C_{2-7}alkenyl, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ or C_{2-7}alkynyl;

and

wherein R^{3a} is optionally substituted with 1 to 3 of the same or different substituents selected from the group consisting of benzyl, phenyl, -O-phenyl, -O-C_{1-3}alkylenephenyl, $-C_{1-3}$alkylene-OC(O)-phenyl, cyano, amino, nitro, halo, C_{1-6}alkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyl, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalkyloxy, $(C_{1-3}alkyl)_{1-2}$amine, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ and $-SO_2R^{3'}$;

$R^{3'}$ is H or $-C_{1-6}$alkyl;

provided that if R^{3a} is , $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$, then said $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$,

$CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ or $-C(O)O-R^{3'}$ are unsubstituted;

R^{3b} is R^{3a} but is not phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl, 1H-indol-3-yl, 1-methyl-1H-indol-3-yl, 1-formyl-1H-indol-3-yl, 1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-imidazolyl, 1-methyl-4-imidazolyl, 2-thienyl, 3-thienyl, thiazolyl, 1H-indazol-3-yl, 1-methyl-1H-indazol-3-yl, benzo[b]fur-3-yl, benzo[b]thien-3-yl, pyridinyl, quinolinyl or isoquinolinyl; optionally substituted in the carbon skeleton with mono-, di- or trisubstituted by fluorine, chlorine or bromine atoms or by branched or unbranched alkyl groups, C_{3-8} -cycloalkyl groups, phenylalkyl groups, alkenyl, alkoxy, phenyl, phenylalkoxy, trifluoromethyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, carboxy, dialkylaminoalkyl, dialkylaminoalkoxy, hydroxy, nitro, amino, acetylamino, propionylamino, benzoyl, benzoylamino, benzoylmethylamino, methylsulphonyloxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkanoyl, cyano, tetrazolyl, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, furyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, trifluoromethylsulphinyl- or trifluoromethylsulphonyl groups;

wherein said substituents may be the same or different and the above-mentioned benzoyl, benzoylamino- and benzoylmethylamino groups may in turn additionally be substituted in the phenyl moiety by a

fluorine, chlorine or bromine atom, or by an alkyl, trifluoromethyl, amino or acetylamino group;

D is O, NCN or NSO_2C_{1-3}alkyl;

A is C, N, CH or COH;

m and n are independently 0, 1 or 2;

provided that

if m and n are 0, then A is not N;

if m is 2, then n is not 2; or

if n is 2, then m is not 2;

E is N, CH or C;

p is 0 or 1;

if p is 1, then G, J and E together form A^x or A^y;

A^x is a fused heterocycle having two fused rings with 5 to 7 members in each of said rings, said heterocycle containing one to four of the same or different heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and

optionally containing 1 or 2 carbonyls wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said fused heterocycle;

A^y is a 4 to 6 membered heterocycle containing one to three heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S; and

optionally containing 1 to 2 carbonyls, wherein the carbon atom of said carbonyl is a member of said 4 to 6 membered heterocycle;

wherein A^x and A^y are optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, halo, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl,

imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; or

if p is 0 such that G and J are each attached to A, then A is C, and G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together are GJA' or GJA";

wherein

GJA' is A^x or A^y; and

GJA" is A^x or A^y;

provided that

A^x is not a 1,3-diaza-fused heterocycle; and

A^y is not a 1,3-diaza-heterocycle;

and further provided that

if Q is Q", then R^3 is R^{3a}; and

if Q is Q', then

R^3 is R^{3b} ; or

R^3 is R^{3a}, p is 0 and G, J and A together form GJA".

2. A compound according to claim 1 wherein Q is Q' and R^3 is R^{3b}.

3. A compound according to claim 1 wherein Q is Q', R^3 is R^{3a} and p is 0 such that G, J and A together form GJA".

4. A compound according to claim 1 wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$ and s is 0.

5. A compound according to claim 1 wherein Q is Q' and Q' is $(S^y)_sR^3$, S^y is C_{1-3}alkylene and s is 1.

6. A compound according to claim 1 wherein Q is Q' and Q' is (Sy)sR3, Sy is methylene and s is 1.

7. A compound according to claim 1 wherein V is -N(R1)(R2) and wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,
wherein X is piperidinyl, piperazinyl or morpholino;
wherein X is substituted with Y, wherein Y is
dioxolanyl, phenyl, pyridyl, piperazinyl,
piperidinyl or C_{1-4}alkyl;
and wherein X and Y optionally share one carbon atom and together form a spirocyclic moiety.

8. A compound according to claim 1 wherein V is -N(R^1)(R^2) and wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen to which they are attached form X,
wherein X is piperidinyl, piperazinyl or morpholino;
wherein X is substituted with Y, wherein Y is dioxolanyl, phenyl, pyridyl, piperazinyl, piperidinyl or C_{1-4}alkyl.

9. A compound according to claim 1 wherein X and Y are not interrupted with Z.

10. A compound according to claim 1 wherein R3 is R3a and R3a is phenyl, hydroxyphenyl, azetidinyl, napthyl, C1-6alkyl, C2-6alkenyl, C2-6alkynl, dihydroquinolinonyl, hydroquinolinonyl, quinolinyl, dihydroisoquinolinonyl, hydroisoquinolinonyl, isoquinolinyl, dihydroquinazolinonyl, hydroquinazolinonyl, quinazolinyl, dihydroquinoxalinonyl, hydroquinoxalinonyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, indazolyl, dihydrobenzimidazolonyl,

hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, benzothienyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, benzofuranyl, benzdioxolanyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, indazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, triazolopyrimidinyl, tetrahydropyrazolopyridinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

11. A compound according to claim 1 wherein R^3 isR^{3b} and R^{3b} is dihydrobenzimidazolonyl, hydrobenzimidazolonyl, benzimidazolinyl, dihydro-benzthiazolonyl, hydrobenzthiazolonyl, benzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, hydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, hydrobenzofuranonyl, 1H-indazol-5-yl, benzdioxolanyl, dihydrobenzoxazolyl, benzotriazolyl, dihydroindolonyl, hydroindolonyl, indolizinyl, isoindolyl, indolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, purinyl, carbazolyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino; optionally substituted as provided in the first embodiment of the first aspect.

12. A compound according to claim 1 wherein m and n are each 1.

13. A compound according to claim 1 wherein D is O.

14. A compound according to claim 1 wherein p is 0 such that G and J are each attached to A, then G, J and A together form a spirocyclic ring system with said rings of said system containing A and wherein G, J and A together form a heterocycle selected from the group consisting of imidazolinonyl, imidazolidinonyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl,

dihydroquinazolinonyl, dihydroquinoxalinonyl, dihydrobenzoxazinyl, hydrobenzoxazinyl, dihydrobenzoxazinonyl, dihydrobenzimidazolonyl, dihydrobenzimidazolyl, dihydro-benzthiazolonyl, dihydrobenzthiazolyl, dihydrobenzothiophenonyl, dihydrobenzofuranonyl, dihydroindolonyl, indolinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl and morpholino; wherein said heterocycle is optionally substituted with C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}haloalkyl, cyano, C_{3-7}cycloalkyl, phenyl, halophenyl, furanyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, pyridyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl or morpholino.

15. 3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(1,2-dihydro-2-oxoquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-4-phenyl-2,3-dihydroimidazol-1-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-hydroxy-4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinazolin-3(4H)-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-1-(4-(5,6-Dihydropyridin-1(2H)-yl)piperidin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan-3-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-

dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-1-(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-1-(4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)-3-(7-methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxopropan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(pyridin-4-yl)piperazin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; (±)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate; or (R)-3-(7-Methyl-1H-indazol-5-yl)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-yl 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)piperidine-1-carboxylate or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1.

17. A method of treating migraine comprising administration to a mammal in need thereof an effective anti-migraine amount of a pharmaceutical composition according to claim 16.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010330

153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 A61K31/444 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 552 043 B1 (PATCHETT ARTHUR A ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) column 1, line 9 - line 13; claims 1,5	1-17
X	US 2003/212057 A1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 13 November 2003 (2003-11-13) claims 1,8,9	1-17

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 understand 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2005	29/07/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010330

154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PASTERNAK A ET AL: "Potent, orally bioavailable somatostatin agonists: good absorption achieved by urea backbone cyclization" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 3, 8 February 1999 (1999-02-08), pages 491-496, XP004157253 ISSN: 0960-894X figure 2; compound 4	1
P,X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06) page 89, line 23 - page 94, line 18; claims 1,12,13; examples 13,25,26,30,33,36	1-17

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010330

155

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6552043 B1	22-04-2003	AU 6211499 A	17-04-2000
		CA 2345357 A1	06-04-2000
		EP 1117662 A1	25-07-2001
		JP 2002525371 T	13-08-2002
		WO 0018764 A1	06-04-2000
US 2003212057 A1	13-11-2003	DE 19963868 A1	12-07-2001
		AU 3537901 A	16-07-2001
		BG 106848 A	29-12-2002
		BR 0017063 A	22-10-2002
		CA 2395541 A1	12-07-2001
		CN 1414960 A	30-04-2003
		CZ 20022628 A3	16-10-2002
		EA 5600 B1	28-04-2005
		EE 200200369 A	15-10-2003
		WO 0149676 A1	12-07-2001
		EP 1252153 A1	30-10-2002
		HU 0300002 A2	28-05-2003
		JP 2003519222 T	17-06-2003
		MX PA02006509 A	29-11-2002
		NO 20023161 A	28-06-2002
		PL 356400 A1	28-06-2004
		SK 9412002 A3	06-11-2002
		ZA 200205181 A	30-09-2003
WO 2004037810 A	06-05-2004	DE 10250080 A1	13-05-2004
		AU 2003276156 A1	13-05-2004
		WO 2004037810 A1	06-05-2004

102-119
156

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(LOGOTIPO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de publicación internacional:
13 de octubre de 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2005/095383 A1

(51) Clasificación[7] de Patente Internacional: C07D 401/14, A61K 31/444, A61P 25/06

(21) Número de solicitud internacional: PCT/US2005/010330

(22) Fecha de presentación internacional: 28 de marzo de 2005 (28.03.2005)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de prioridad:
60/557,408 29 de marzo de 2004 (29.03.2004) US

(71) Solicitante *(para todos los estados designados excepto US)*: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; P.O. Box 4000, Route 206 and Provinceline Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US) (All Except US).

(72) Inventores; y:

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **DEGNAN, Andrew P.** [US/US]; 123 York Street, Apt. 22P, New Haven, CT 06511 (US). **HAN, Xiaojun** [CN/US]; 65 Ridgecrest Drive, Cheshire, CT 06410 (US). **DUBOWCHIK, Gene M.** [US/US]; 65 Spring Street, Middlefield, CT 06455 (US). **MACOR, John E.** [US/US]; 20 Landon's Way, Guilford, CT 06437 (US).

(74) Agentes: **MAKUJINA, Shah** et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

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

(84) Estados designados *(al menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible)*: patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

— *se autoriza al solicitante aplicarse y otorgar una patente (Regla 4.17 (ii)) para todas las designaciones* AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW, patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *se autoriza al solicitante reivindicar la prioridad de la presente solicitud (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones*

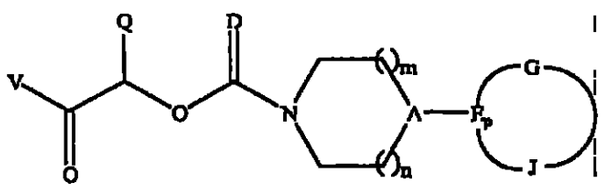
Publicada

— *Con reporte de búsqueda internacional.*

— *Antes de la expiración del tiempo límite para enmendar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de la recepción de las enmiendas.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, consulte "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE CALCITONINA (CGRP) HETEROCICLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA



(I)

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como antagonistas de los receptores del péptido relacionado con el gen de calcitonina ("receptor CGRP"), composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para identificarlos, métodos de tratamiento para utilizados y uso en la terapia para el tratamiento de la vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña y de otros dolores de cabeza, daño térmico, choque circulatorio, lavado no quirúrgico asociado a la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y otra condiciones del tratamiento de los cuales se pueden efectuar por el antagonismo de los receptores CGRP.

157

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE CALCITONINA (CGRP) HETEROCICLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a antagonistas novedosos de molécula pequeña de los receptores péptidos relacionados con el gen de calcitonina ("receptor CGRP"), composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para su identificación, métodos de tratamiento que los usan y su uso en terapia para tratamiento de la vasodilatación, neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, dolor de cabeza en racimo y otros dolores de cabeza, lesión térmica, choque circulatorio, sofocaciones asociadas con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y otras condiciones, el tratamiento de las cuales se puede efectuar por el antagonismo de los receptores CGRP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) es un péptido que se presenta naturalmente de 37 aminoácidos identificado primero en 1982 (Amara, S.G. et al, *Science* 1982, 298, 240-244). Se expresan dos formas del péptido (αCGRP y βCGRP) que difieren por uno y tres aminoácidos en las ratas y humanos respectivamente. El péptido se distribuye ampliamente en el sistema nervioso periférico (PNS, por sus siglas en inglés) y el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), localizado principalmente en las neuronas central y aferente sensorial, y despliega diversos efectos biológicos, incluyendo la vasodilatación.

Cuando se libera de la célula, CGRP se enlaza a receptores acoplados con proteína G de superficie celular específica, y ejerce su acción biológica predominantemente por la activación de la adenilato ciclasa intracelular (Poyner, D. R. et al, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. et al, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8). Dos clases de receptores CGRP: $CGRP_1$ y $CGRP_2$, se han propuesto con base en las propiedades de antagonismo del fragmento del péptido CGRP(8-37) y la capacidad de los análogos lineales de CGRP para activar los receptores $CGRP_2$ (Juaneda, C. et al. *TiPS* 2000, 21, 432-438). Sin embargo, existe una falta de evidencia molecular para el receptor $CGRP_2$ (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, 23, 51-53). El receptor $CGRP_1$ tiene tres componentes: (i) un receptor del tipo del receptor de calcitonina de la transmembrana 7 (CRLR); (ii) la proteína de tipo 1 que modifica la actividad del receptor de transmembrana sencilla (RAMP1) y (iii) la proteína del receptor intracelular (RCP) (Evans B, N, et al., *J. Biol Chem*, 2000, 275, 31438-43). RAMP1 se requiere para el transporte de CRLR a la membrana del plasma y para el enlace del ligando para el receptor CGRP (McLatchie, L. M. et al, *Nature* 1998, 393, 333-339). El RCP se requiere para la transducción de señal (Evans B. N. et al., *J Biol Chem*. 2000, 275, 31438-43). Existen diferencias conocidas específicas de la especie en el enlace de antagonismo de molécula pequeña al receptor CGRP, con una afinidad típicamente mayor observada para el antagonismo del receptor humano que para otras especies (Brain, S. D. et al, *TiPS* 2002, 23, 51-53). La secuencia de aminoácidos RAMP1 determina la selectividad de la especie, en particular, el residuo de aminoácidos Trp74 es responsable

del fenotipo del receptor humano (Mallee et al. *J Biol Chem* 2002, 277, 14294-8).

Se postulan inhibidores a nivel del receptor para CGRP por ser útiles en condiciones patofisiológicas, en donde ha sucedido una activación excesiva del receptor CGRP. Algunos de estos incluyen vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña, cefalea por zonas y otros dolores de cabeza, lesiones térmicas, choque circulatorio, rubor menopáusico y asma. La activación del receptor CGRP ha estado implicada en la patogénesis de cefalea por migraña (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001;15(10):745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, 135, 356-362). Los niveles de suero de CGRP se elevan durante la migraña (Goadsby PJ, et al. *Ann Neurol* 1990;28:183-7) y el tratamiento de fármacos contra migraña regresa los niveles CGRP a un coincidente normal con mejora del dolor de cabeza (Gallai V. et al. *Cephalalgia* 1995;15:384-90). Los que padecen migraña muestran niveles basales elevados de CGRP comparados a los controles (Ashina M, et al., Pain. 2000;86(1-2):133-8.2000). La infusión intravenosa CGRP produce un dolor de cabeza duradero en los que padecen migraña (Lassen LH, et al., *Cephalalgia*. 2002 Feb; 22 (1): 54-61). Los estudios preclínicos en perros y ratas informan que el bloqueo sistémico CGRP con el antagonista de péptido CGRP(8-37), no altera la hemodinámica sistémica en reposo ni tampoco el flujo sanguíneo regional (Shen, Y-T. et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298, 551-8). Así, los antagonistas del receptor CGRP pueden presentar un tratamiento novedoso para la migraña que evite los riesgos cardiovasculares de la vasoconstricción activa asociada con

160

los agonistas no selectivos 5-$HT_{1B/1D}$, "triptanos" (por ejemplo sumatriptano).

Existen diversos modelos de migraña *in vivo* conocidos en la literatura (ver De Vries, P. et al, *Eur J Pharmacol* 1999,375,61-74). Algunos estimulan eléctricamente el ganglio trigémino y miden la dilatación de los vasos intracraneales que enervan (por ejemplo, Williamson et al. *Cephalalgia* 1997 17:518-24). Ya que las arterias faciales también están enervadas por el nervio trigémino, otros modelos estudian los cambios en el flujo sanguíneo facial inducido por la activación trigémina eléctrica (por ejemplo, Escott et al. *Brain Res* 1995 669:93). Alternativamente, otros nervios periféricos (por ejemplo, safenosos) y lechos vasculares (por ejemplo, el flujo sanguíneo abdominal) también se estudian (por ejemplo Escott et al. *Br J Pharmacol* 1993 110, 772-6;). Todos los modelos se ha demostrado que se bloquean por el pretratamiento con el antagonista de péptidos CGPR(8-37), un fragmento de péptido que está ausente de los primeros 7 residuos, o por un antagonista del receptor CGRP de molécula pequeña. En algunos casos, el CGRP exógeno se ha utilizado como un estímulo. Sin embargo, estos modelos son todos procedimientos terminales invasores, y ninguno ha demostrado el efecto abortivo clínicamente importante de revertir un incremento establecido en la dilatación arterial o un flujo sanguíneo creciente usando un tratamiento posterior de un antagonista del receptor CGRP. Williamson et al. *Cephalalgia* 1997 17:518-24 y Williamson et al. *Cephalalgia* 1997 17:525-31; utilizan entre otros CGRP intravenoso como un estímulo para incrementar el diámetro de la arteria dural intracraneal en ratas anestesiadas con pentobarbital sódico, empleando un

61

procedimiento terminal "intravital", que involucra perforar para adelgazar el cráneo y la creación de una ventana craneal cerrada para visualizar las arterias durales. El efecto se bloquea por el pretratamiento con CGRP(8-37) intravenosamente. Escott et al, Brain Res 1995 669:93; entre otros, perforan dentro del cráneo de la rata y utilizan electrodos para el cerebro para estimular eléctricamente el ganglio trigémino y se mide mediante efecto Doppler con láser, el flujo sanguíneo facial en un procedimiento terminal en ratas anestesiadas con pentobarbital sódico que involucra un bloqueo neuromuscular, entubamiento traqueal y ventilación artificial. El efecto se bloquea por el pretratamiento con CGRP(8-37). Escott et al. *Br J Pharmacol* 1993 110, 772-6; *inter alia* utilizan CGRP intradérmico (i.d.) como el estímulo para incrementar el flujo sanguíneo en la piel abdominal de la rata, de animales anestesiados con pentobarbital sódico, preparados con venas yugulares canuladas para administración del fármaco y anestésico. Se bloqueó el efecto por el pretratamiento con CGRP (8-37) i.v. Chu et al. *Neurosci Lett* 2001 310, 169-72 usaron, *inter alia,* CGRP intradérmico como el estímulo en ratas y midieron los cambios Doppler con láser en el flujo sanguíneo en la piel de la espalda con un método terminal que utiliza pentobarbital sódico en animales canulados en la tráquea y anestesiados; y mostró un bloqueo de pretratamiento por la liberación continua de CGRP(8-37) a partir de bombas osmóticas implantadas subcutáneamente (s.c.). Hall et al *Br J Pharmacol* 1995 114, 592-7 y Hall et al *Br J Pharmacol* 1999 126, 280-4 *inter alia* usaron CGRP tópico para incrementar el diámetro de la arteria de la bolsa de la mejilla del hámster y CGRP intradérmico para incrementar el flujo sanguíneo en la

162

piel dorsal de rata de animales anestesiados con pentobarbital sódico, preparados con venas yugulares canuladas para la administración anestésica de fármaco. El efecto se bloquea por el pretratamiento con CGRP i.v. (8-37). Doods et al. Br J Pharmacol, 2000 Feb; 129(3):420-3 *inter alia* perforado dentro del cráneo del titi (mono del nuevo mundo) y usaron electrodos para el cerebro para producir una estimulación eléctrica del ganglio trigémino y el flujo sanguíneo facial medido en un procedimiento terminal invasivo que involucra el bloque neuromuscular y la ventilación artificial de los primates anestesiados con pentobarbital sódico. Se bloqueó el incremento del flujo por un pretratamiento del antagonista CGRP de molécula pequeña. Ver también WO 03/272252 Isolated DNA Molecules Encoding Humanized Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor, Related Non-Human Transgenic Animals and Assay Methods. Así, el método de la presente invención en su procedimiento es, *inter alia*, un modelo de supervivencia no invasivo en primates que mide los cambios exógenos inducidos por CGRP en el flujo sanguíneo facial, y demuestra los efectos previos y posteriores al tratamiento de los antagonistas CGRP de molécula pequeña de péptidos en titíes anestesiados con isoflurano que respiran espontáneamente que se recuperan del procedimiento y que ofrece ventajas importantes.

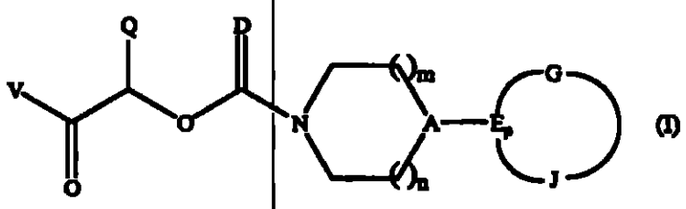
Se han reportado recientemente diversos antagonistas del receptor CGRP de molécula pequeña que no son de péptido. WO 97/09046 y equivalentes describen *inter alia* compuestos de quinina y compuestos relacionados con la quinidina que son ligandos en particular antagonistas del receptor CGRP. WO 98/09630 y WO 98/56779 y equivalentes describen *inter alia* diversos compuestos de

167

nitrobenzamida como antagonistas del receptor CGRP. WO 01/32649, WO 01/49676 y WO 01/32648 y equivalentes describen *inter alia* una serie de 4-oxobutanamidas y derivados relacionados con el ciclopropano como antagonistas del receptor CGRP. WO 00/18764, WO 98/11128 y WO 00/55154 y equivalentes describen *inter alia* piperidinas de bencimidazolinilo como antagonistas del receptor CGRP. No relacionado con CGRP, se han descrito una serie de antagonistas de somatostatina en WO 99/52875 y WO 01/25228 y equivalentes. Ver también E.U.A. 6,344,449, E.U.A. 6,313,097, E.U.A. 6,521,609, E.U.A. 6,552,043, E.U.A. 20030181462, US20030191068 y WO 03/076432 y solicitudes relacionadas. Así, los antagonistas novedosos del receptor CGRP efectivos para el tratamiento de la inflamación neurogénica, migraña y otros trastornos serían ampliamente ventajosos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Así, de acuerdo con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo en donde

V es $-N(R^1)(R^2)$ o OR^4;

R^4 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}haloalquilo o $(C_{1-4}$alquileno$)_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, quinuclidilo,

164

azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo; piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y

$R^{4'}$ es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, $(C_{1-3}alquil)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo; y

$R^{4'}$ opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de la estructura de anillo $R^{4'}$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, $-C_{1-6}alquilen-amino(C_{1-3}alquil)_2$, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; y

R^1 y R^2 son cada uno opcionalmente e independientemente

sustituidos con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, $(C_{1-3}alquil)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

R^1 y R^2 opcionalmente e independientemente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprenden R^1 y R^2;

en donde L^1 es opcionalmente e independientemente interrumpido desde el nitrógeno al cual se une por L^2, en donde L^2 es independientemente C_{1-3}alquileno o C_{1-3}alquilideno; o

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

en donde X es opcionalmente sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, C_{1-9}alquilo, C_{2-9}alquenilo, C_{2-9}alquinilo, C_{1-4}alquilamino, C_{1-4}dialquilamino, C_{1-4}alcoxilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, benzesotiazolilo o tiomorfolino;

y en donde X e Y son opcionalmente interrumpidos con Z,

en donde Z es -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, NC(O)NH_2, NH-, $-C_{1-3}$alquileno-, $-C_{1-3}$alquileno-, $-C_{1-3}$alquenilen-NHC(O)O-C_{1-}

$_{3}$alquileno-; y opcionalmente e independientemente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, C_{1-4}alquilo, amino, C_{1-3}alquilamino, -C_{1-6}alquilen-amino(C_{1-3}alquil)$_2$, (C_{1-3}alquil)$_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

X e Y opcionalmente e independientemente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprende X e Y;

con la condición de que si X es sustituido con Y, y si X e Y no son interrumpidos con Z, entonces

X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica;

Q es Q' o Q";

en donde

Q' es $(S^y)_sR^3$; y

Q" es $NH(S^y)_sR^3$, $NHC(O)(S^y)_sR^3$, $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, $O(S^y)_sR^3$, $(S^y)_sNHR^3$, $(S^y)_sNHC(O)R^3$, $(S^y)_sNHC(O)OR^3$, $(S^y)_sNHC(O)NHR^3$ o $(S^y)_sOR^3$;

en donde S^y es C_{1-3}alquileno o C_{1-3}alquilideno y s es 0 ó 1;

R^3 es R^{3a} o R^{3b}

en donde

R^{3a} es

(i) un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 hasta 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno hasta cinco de los heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo opcionalmente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados;

(ii) un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno hasta tres heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros;

(iii) C_{3-7}cicloalquilo;

(iv) carbazolilo, fluorenilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-4}alquilen-fenilo, o naftilo; o

(v) C_{1-8}alquilo, C_{2-7}alquenilo, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ o C_{2-7}alquinilo; y

en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionado del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilenefenilo, -C_{1-3}alquilen-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, $(C_{1-3}alquil)_{1-2}$amina,

$-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$;

$R^{3'}$ es H o -C_{1-6}alquilo;

con la condición de que si R^{3a} es, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$, entonces el $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)OR^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$ no está sustituido;

R^{3b} es R^{3a} pero no es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 1-formil-1H-indol-3-ilo, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-1H-indol-3-ilo, 4-imidazolilo, 1-metil-4-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiazolilo, 1H-indazol-3-

ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, benzo[b]fur-3-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo; opcionalmente sustituido en el en el esqueleto de carbono con mono-, di o trisustituido por átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos alquilo ramificados o no ramificados, grupos C_{3-8}-cicloalquilo, grupos fenilalquilo, grupos alquenilo, alcoxilo, fenilo, fenilalcoxilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, acetilamino, propionilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoilmetilamino, metilsulfoniloxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoilo, ciano, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, furilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinil o trifluorometilsulfonilo;

en donde los sustitutos pueden ser iguales o diferentes y los grupos mencionados arriba benzoilo, benzoilamino y benzoilmetilamino puede adicionalmente de nuevo ser sustituidos en la porción de fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo, o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

D es O, NCN o NSO_2C_{1-3}alquilo;

A es C, N, CH o COH;

m y n son independientemente 0, 1 ó 2;

con la condición de que

si m y n son 0, entonces A no es N;

si m es 2, entonces n no es 2; o

si n es 2, entonces m no es 2;

E es N, CH o C;

P es 0 ó 1;

si p es 1, entonces G, J y E juntos forman una A^x o A^y;

A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno hasta cuatro heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado;

A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros;

en donde A^x y A^y son opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{1-4}haloalquilo, ciano, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, halofenilo, halo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; o

si p es 0 tal que G y J se unen cada uno con A, entonces A es C, y G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA′ o GJA";

en donde

GJA′ es A^x o A^y; y

GJA" es A^x o A^y;

con la condición de que

A^x no es un anillo heterociclo fusionado 1,3-diaza; y

A^y no es un heterociclo 1,3-diaza;

y además con la condición de que

si Q es Q", entonces R^3 es R^{3a}; y

si Q es Q', entonces

R^3 es R^{3b}; o

R^3 es R^{3a}, p es 0 y G, J y A juntos forman GJA".

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y R^3 es R^{3b}.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q', R^3 es R^{3a} y p es 0 de tal manera que G, J y A juntos forman GJA".

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$ y s es 0.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$, S^y es

metileno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q'.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q', Q' es $(S^y)_s$ R^3, y s es 0.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q', Q' es $(S^y)_s$ R^3, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q', Q' es $(S^y)_s$ R^3, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q".

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente

invención en donde Q es Q" y Q" es $NH(S^y)_sR^3$.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NH(S^y)_sR^3$ y s es 0.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NH(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NH(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)(S^y)_sR^3$.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)(S^y)_sR^3$ y s es 0.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)O(S^y)_sR^3$.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)O(S^y)_sR^3$ y s es O.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de

conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$ y s es 0.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y Q" es $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquilideno y s es 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es OR^4.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es OR^4 y R^4 es C_{1-6}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde

V es $-N(R^1)(R^2)$ o OR^4;

R^4 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, $(C_{1-4}alquilen)_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanil; y

$R^{4'}$ es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, $(C_{1-3}alquil)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

$R^{4'}$ opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de la estructura de anillo de $R^{4'}$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo, $-C_{1-6}alquilenamino(C_{1-3}alquil)_2$, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y

176

dioxolanilo; y

R^1 y R^2 son cada uno opcionalmente e independientemente sustituidos con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, $(C_{1-3}alquil)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

R^1 y R^2 opcionalmente e independientemente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprende R^1 y R^2.

en donde L^1 es opcionalmente interrumpido desde el nitrógeno al cual se une por L^2, en donde L^2 es C_{1-3}alquileno; o

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

en donde X es opcionalmente sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alquilamino, C_{1-4}dialquilamino, C_{1-4}alcoxilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolil o tiomorfolino;

y en donde X e Y son opcionalmente interrumpidos con Z,

en donde Z es -NHC(O)O-, -NHC(O)NH-, NC(O)NH_2, -NH-, -C_{1-3}alquileno-, C_{1-3}alquilen-NHC(O)O-C_{1-3}alquilen-; y

opcionalmente e independientemente sustituido con 1 ó 2 sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, C_{1-4}alquilo, amino, C_{1-3}alquilamino, -C_{1-6}alquilen-amino(C_{1-3}alquil)$_2$, (C_{1-3}alquil)$_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

X e Y opcionalmente e independientemente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprende X e Y;

con la condición de que si X está sustituido con Y, y si X e Y no son interrumpidos con Z, entonces

X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^4 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}haloalquilo o (C_{1-4}alquileno)$_{0-1}R^{4'}$; $R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y $R^{4'}$ es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}halcalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, (C_{1-}

$_{3}$alquil)$_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^4 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}haloalquilo o $(C_{1-4}alquilen)_{0-1}R^{4'}$; $R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^4 es H, C_{1-6}alquilo o $(C_{1-4}alquilen)_{0-1}R^{4'}$;

$R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1 es seleccionados del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo, $-C_{1-6}$alquilenamino$(C_{1-3}alquil)_2$, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo,

pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanil; o

R^1 y R^2 juntos con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino;

y en donde X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1 es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo, o

R^1 y R^2 juntos con el nitrógeno el cual se une para formar X,

180

en donde X es piperidinilo o morfolino;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, C_{1-4}alquilo o piperidinilo;

y en donde X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1 es seleccionados del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 juntos con el nitrógeno al cual se une para formar X,

en donde X es piperidinilo, piperazinilo o morfolino; en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, fenilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo o C_{1-4}alquilo;

y en donde X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es piperidinilo;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es piperidinilo.

181

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X, en donde X es morfolino;

en donde X está sustituido con Y, en donde Y es C_{1-4}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X, en donde X es piperidinilo;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es C_{1-4}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde

R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X, en donde X es piperidinilo;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo;

y en donde X e Y portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde X e Y no son interrumpidas con Z.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde X e Y no son interrumpidas con Z; y X e Y portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a}.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b}.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno hasta cinco heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno hasta cinco heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo opcionalmente contiene 1 ó 2

carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno hasta cinco heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados; en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionado del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilfenilo, C_{1-3}alquileno-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, C_{1-6}alcoxilo, $(C_{1-3}alquil)_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ es H o $-C_{1-6}$alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporciona compuestos de acuerdo de la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo de 4 a 6 miembros que

contiene uno a tres heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S, opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros; en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilfenilo, -C_{1-3}alquilen-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, C_{1-6}alcoxilo, $(C_{1-3}alquil)_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ es H o C_{1-6}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención de la presente invención se proporcionan compuestos de acuerdo de la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la

presente invención en donde R^{3a} es C_{3-7}cicloalquilo; en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilfenilo, C_{1-3}alquilen-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, C_{1-6}alcoxilo, (C_{1-3}alquil)$_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ es H o C_{1-6}alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es carbazolilo, fluorenilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-4}alquilen-fenilo, o naftilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es carbazolilo, fluorenilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-4}alquilen-fenilo, o naftilo; en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilfenilo, -C_{1-3}alquilen-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, C_{1-6}alcoxilo, (C_{1-3}alquil)$_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ es H o C_{1-}

$_{6}$alquilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es C_{1-8}alquilo, C_{2-7}alquenilo, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ o C_{2-7}alquinilo.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^{3a} es C_{1-8}alquilo, C_{2-7}alquenilo, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ o C_{2-7}alquinilo; en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, $-O-C_{1-3}$alquilfenilo, $-C_{1-3}$alquileno-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, C_{1-6}alcoxilo, $(C_{1-3}alquil)_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$; $R^{3'}$ es H o C_{1-6}alquilo; con la condición de que si R^{3a} es $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$, entonces los $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$ están no sustituidos.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es fenilo, hidroxifenilo, azetidinilo, naftilo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, dihidroquinolinonilo,

hidroquinolinonilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroesoquinolinonilo, esoquinolinilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, indazolilo, dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, benzdioxolanilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, triazolopirimidinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, piperazinil o morfolino; opcionalmente sustituido se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es fenilo, naftilo, indazolilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, benzdioxolanilo, dihidroindolonilo, indolilo, furanilo, tienilo, piridilo, purinilo, carbazolilo, piperidinilo, triazolopirimidinilo, tetrahidropirazolopiridinilo; opcionalmente sustituido se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de

la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo o indazolilo; opcionalmente sustituido se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo, halonitrofenilo, halopirimidina, halopurinilo, C_{1-3}alquil-nitroaminopirimidina, triazolopirimidinilo, piridilo, indazolilo, fenilo o benzdioxolanilo; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3a} y R^{3a} es naftilo, fenilo -O-fenilo, o tienilo; opcionalmente sustituido se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

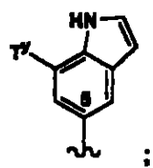
De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b}.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la

189

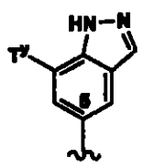
presente invención se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es

1H-indol-5-ilo



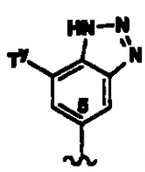
;

1H-indazol-5-ilo



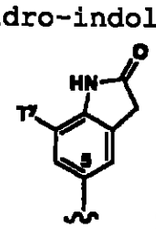
;

1H-benzotriazol-5-ilo



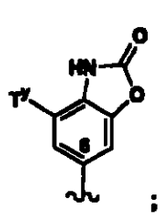
;

1,3-Dihidro-indol-2-on-5-ilo



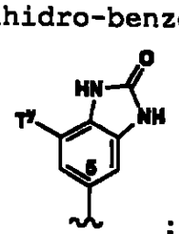
;

3H-benzooxazol-2-on-6-ilo



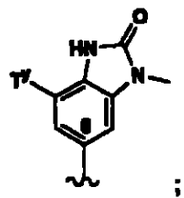
;

1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-5-ilo



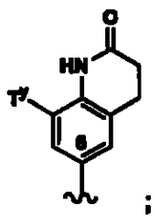
;

1-Metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-on-6-ilo



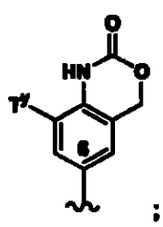
;

3,4-Dihidro-1H-quinolin-2-on-6-ilo



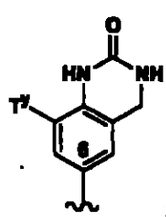
;

1,4-Dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-on-6-ilo



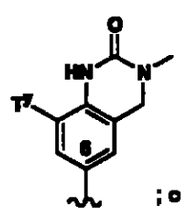
;

3,4-Dihidro-1H-quinazolin-2-on-6-ilo



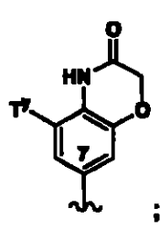
;

3-Metil-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-on-6-ilo



;o

4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo



;

en donde T^y es H, C_{1-4}alquilo, F, Cl, Br o nitrilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es azetidinilo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, 1H-indazol-5-ilo, dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidro-benzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es dihidrobencimidazolonilo,

192

hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, Dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, 1H-indazol-5-ilo, benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es azetidinilo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, 1H-indazol-5-ilo, dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidro-benzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se

proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuesto de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es azetidinilo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, 1H-indazol-5-ilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, purinilo, carbazolilo; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde R^3 es R^{3b} y R^{3b} es dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, indolilo,

halonitrofenilo, halopirimidinilo, halopurinilo, C_{1-3}alquil-nitroaminopirimidinilo, triazolopirimidinilo, piridilo, 1H-indazol-5-ilo, fenilo o benzdioxolanilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y en donde los compuestos tienen una configuración absoluta de R.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q' y en donde los compuestos tiene una absoluta configuración de S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y en donde los compuestos tiene una absoluta configuración de R.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde Q es Q" y en donde los compuestos tiene una absoluta configuración de S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde m y n son cada uno 1.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la

presente invención en donde D es O.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A es C.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A es CH.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A es N.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde E es N.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde E es CH.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde E es C.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde los compuestos exhiben como se describen en la presente un enlace CGRP IC_{50} de menos de 10 nM.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde los compuestos exhiben como se describen en la presente un enlace CGRP IC_{50} de menos de 100 nM.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde los compuestos exhiben como se describen en la presente un enlace CGRP IC_{50} de menos de 1000 nM.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 1; y G, J y E juntos forman un A^x o A^y.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 1; y G, J y E juntos forman un A^x.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 1; y G, J y E juntos forman A^y.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la

194

presente invención en donde A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno a cuatro heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno a cuatro heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene uno a cuatro heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y en donde A^x es sustituido con fenilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^x es un heterociclo fusionado como se describe en la presente.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de

conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros; y en donde A^y es sustituido con fenilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros como se describe en la presente.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la

194

presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA' o GJA".

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA'.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuesto de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA".

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuesto de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA' y GJA' es A^x.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se

200

unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA' y GJA' es A^y.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuesto de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA" y GJA" es A^x.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA" y GJA" es A^y.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo,

201

dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazoilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{1-4}haloalquilo, ciano, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, halofenilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

De acuerdo con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionados del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo,

pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{1-4}haloalquilo, ciano, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, halofenilo, furanilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino; en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{1-4}haloalquilo, ciano, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, halofenilo, piperazinilo, o morfolino.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema

207

que contiene A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionados del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolino.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contiene A y en donde G, J y A juntos son forma un heterociclo seleccionados del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazinilo, hidrobenzoxazinilo y dihidrobenzoxazinonilo.

De conformidad con otra modalidad del primer aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de conformidad con la primera modalidad del primer aspecto de la presente invención en donde p es 0 de tal manera que G y J se unen cada uno con A, entonces G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema

2064

que contiene A y en donde G, J y A juntos forman un heterociclo seleccionados del grupo que consiste de imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinazolinonilo, dihidroquinoxalinonil y dihidrobenzoxazinilo.

De acuerdo a varias modalidades de un segundo aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I) como se define en la presente.

De acuerdo a varias modalidades del tercer aspecto de la presente invención se proporcionan métodos del tratamiento de inflamación (particularmente inflamación neurogénica), dolor de cabeza (particularmente migraña), dolor, lesión térmica, choque circulatorio, diabetes, síndrome de Reynaud, insuficiencia arterial periférica, hemorragia subaracnoide/cranial, crecimiento de tumor, flujo asociado con la menopausia y otras condiciones para el tratamiento de las cuales puede efectuarse por el antagonismo del receptor CGRP por la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la Fórmula (I) como se define en la presente.

De acuerdo a varias modalidades de un cuarto aspecto de la presente invención son los usos de los compuestos de la presente invención seleccionados del grupo que consiste de (a) regulación inmune en la mucosa de los intestinos (b) efecto protector contra lesión anafiláctica cardiaca (c) estimulación o prevención de la estimulación de interleucina-1b(IL-1b) de la resorción ósea (d) expresión modulada de los receptores NK1 en neuronas espinales y (e) enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que incluye asma. *Ver* (a) Calcitonin

29'

Receptor Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. Digestion (2002),66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367 (3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. Journal of Tongji Medical University (2001), 21(4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin 1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. J. Neurosci. 2003 23 (5): 1816-1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, y Department of Pharmacology, Toxicology, y Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 (e) Attenuation of antigen induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji;

Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozo; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. American Journal of Physiology (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Germany. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; y (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemestry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218 todas incorporadas como referencia en la presente.

De acuerdo a varias modalidades del quinto aspecto de la presente invención se proporcionan combinaciones de los compuestos de la presente invención con uno más agentes seleccionados del grupo que consiste de inhibidores COX-2, NSAIDS, aspirina, acetaminofeno, triptanos, ergotamina y cafeina para el tratamiento de migraña.

Otras modalidades de la presente invención pueden comprender una combinación adecuada de dos o más de las modalidades y/o aspectos descritos en la presente.

Aun otras modalidades de la presente invención pueden comprender un subconjunto apropiado de una modalidad y/o un aspecto descrito en la presente o combinaciones de los mismos.

207 207

Todavía otras modalidades y aspecto de la invención serán aparentes de conformidad con la descripción proporcionada a continuación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La descripción de la invención en la presente se debe construir en congruencia con las leyes y principios de enlaces químicos. Por ejemplo, puede ser necesario retirar un átomo de hidrógeno con objeto de acomodar un substituyente en cualquier ubicación dada.

Como se usa en la presente, "heterocíclico" o "heterociclo" incluye porciones cíclicas que contienen uno o más heteroátomos, (por ejemplo, O, N o S) los heterociclos incluyen aquellos que son aromáticos y aquellos que no son, esto es., "alicíclico", a menos que se especifique de otra manera.

Como se usa en la presente, el término "sistema bicíclico fusionado" cuando se describe por ejemplo, un sistema bicíclico fusionado en 5.6 contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno incluye sistemas aromáticos y alicíclicos, por ejemplo, indolizina, indol, isoindol, 3H-indol, indolina, indazol o bencimidazol.

Si se nombra genéricamente un substituyente, entonces algunas y todas las especies de ese género comprenden ese aspecto de la invención. Por ejemplo, un substituyente genéricamente nombrado como "pirrolonilo" (el radical de "pirrolona", un pirrol que tiene un carbonilo) incluye pirrol-2-onilos en donde el carbonilo es adyacente al nitrógeno y pirrol-3-onilos en donde el carbonilo y nitrógeno tiene un metileno que interviene.

Similarmente, la presente invención comprende que se

puede colocar un substituyente en cualquiera y todos los puntos adecuados de colocación en el substituyente a menos que se especifique de otra manera.

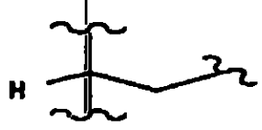
Sin embargo, también se entiende que los compuestos abarcados por la presente invención son aquellos que están químicamente estables esto es, sustitutos heteroalicíclicos de la presente invención no se deben colocar en una forma tal que un heteroátomo en el substituyente heteroalicíclico sea alfa hasta un punto de colocación en donde el punto de colocación es también un heteroátomo.

Una modalidad o aspecto del cual depende otra modalidad o aspecto, describirá solamente las variables que tiene valores o disposiciones que difieren de la modalidad o aspecto de la cual dependen. Si por ejemplo, una modalidad dependiente solamente dirige R^2, entonces las variables y disposiciones no relacionadas con R^2 deben reflejar la modalidad de la cual dependen.

Si una variable se cuantifica con un valor de cero, entonces un enlace que se coloca a la variable ya no se debe representar.

Como se usa en la presente, "alquileno" significa un alcano divalente esto es, un alcano que tiene dos átomos de hidrógeno retirados del alcano (el hidrógeno retirado de dos átomos de carbono cuando el alcano contiene mas de un átomo de carbono, por ejemplo), $-CH_2CH_2CH_2-$.

Como se usa en la presente, "alquilideno" significa un alcano que tiene dos átomos de hidrógeno retirados de un átomo carbono en el alcano por ejemplo,



Se debe entender que las designaciones de enlace doble alternativo en el anillo de seis miembros en la estructura fusionada de cinco a seis miembros representada en la fórmula (I) son relativas y representan los electrones orbitales deslocalizados en π del anillo.

Como se usa en la presente, "arilo" o "ar" incluye fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente, "heterocíclico" o "heterociclo" incluye heteroarilo y heteroalicíclico.

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo y significa además uno o más halógenos iguales o diferentes que pueden estar sustituidos en una porción respectiva.

A menos que se especifique de otra manera, los hidrocarburos acíclicos tales como alquilo, alcoxilo, alquenilo y alquinilo pueden ser de cadena ramificada o no lineal.

Se entenderá que la presente invención puede incluir algunos y todos los estereoisómeros posibles, isómeros geométricos, diastereoisómeros, enantiómeros, anómeros e isómeros ópticos, a menos que una descripción en particular lo especifique de otra manera.

Como se usa en la presente, "Trp74", significa que el residuo 74 es triptofano RAMP1 (Mallee et al. *J Biol Chem.* 2002, 277, 14294-8) incorporado aquí como referencia.

Como se usa en la presente "compuesto anti-migraña" incluye cualquier compuesto: péptido o fragmento de péptido (modificado o sin modificar) capaz de invertir o atenuar la vasodilatación mediada por el receptor CGRP (por ejemplo,

210

antagonistas del receptor CGRP).

Como se usa en la presente, "compuesto de prueba" incluye cualquier compuesto péptido o fragmento de péptido (modificado o no modificado) que se prueba para determinar si puede revertir o atenuar la vasodilatación mediada por el receptor CGRP (por ejemplo, antagonistas supuestos del receptor CGRP).

Como se usa en la presente, "agonista del receptor CGRP" incluye cualquier compuesto péptido o fragmento de péptido (modificado o no modificado) que puede inducir la vasodilatación mediada por el receptor CGRP particularmente por ejemplo αCGRP o βCGRP; otros miembros de la familia de la calcitonina por ejemplo, adrenomedulina; fragmentos CGRP, en la terminal N por ejemplo, CGRP(1-12) CGRP(1-15) y CGRP(1-22); amida en la terminal C (NH2) versiones de CGRP por ejemplo, CGRP(1-8+NH2), CGRP(1-13+NH2) o CGRP(1-14+NH2); y análogos CGRP que no se presentan naturalmente por ejemplo [Ala$^1\psi$ (CH2NH)Cys^2]hCGRP que contiene un enlace pseudopéptido entre Ala^1 y Cys^2. *Ver* Maggi CA, Rovero P, Giuliani S, Evangelista S, Regoli D, Meli A. Biological activity of N-terminal fragments of calcitonin gene-related peptide. Eur J Pharmacol. 1990 Apr 10; 179(1-2):217-9; Qing X, Wimalawansa SJ, Keith IM. Specific N-terminal CGRP fragments mitigate chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. Regul Pept. 2003 Jan 31; 110(2):93-9; y Dennis T, Fournier A, St Pierre S, Quirion R. Structure-activity profile of calcitonin gene-related peptide in peripheral and brain tissues. Evidence for receptor multiplicity. J Pharmacol Exp Ther. 1989 Nov; 251(2):718-25 incorporado aquí como referencia.

Los compuestos de esta invención pueden existir en forma

211

de sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales pueden incluir sales de adición con ácidos inorgánicos tal como por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y con ácidos orgánicos tal como por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido tartárico, y ácido maleico. Además, en caso de que los compuestos de esta invención contengan un grupo ácido, el grupo ácido puede existir en forma de sales de metales alcalinos tales por ejemplo, una sal de potasio, y una sal de sodio; sales de metales alcalinos térreos tales como por ejemplo una sal de magnesio y una sal de calcio y sales con bases orgánicas tales como una sal de trietilamonio y una sal de arginina. En el caso de una formulación sublingual, puede ser de beneficio en particular una sal de sacarina o sal de maleato. Los compuestos de la presente invención se pueden hidratar o no hidratar.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en formas tales de dosis oral como tabletas, cápsulas, (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente o intramuscularmente, todos usando formas de dosis bien conocidas por aquellos expertos en la técnica farmacéutica. Los compuestos se pueden administrar solos pero se administrarán generalmente con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta escogida de administración y la práctica farmacéutica convencional. También se pueden administrar los compuestos de esta invención en forma intranasal por el uso tópico de vehículos

212

intranasales adecuados o por vías transdermales usando parches transdermales para la piel. Cuando se administra transdermalmente los compuestos de esta invención la dosis será continua a través del régimen de dosis.

Aunque se vislumbra la dosificación desde 0.01 mg/kg a 30 mg/kg para los compuestos de la presente invención, la dosis y régimen de dosis y la programación de compuestos de la presente invención deben ajustarse cuidadosamente en cada caso, utilizando el juicio profesional sólido y considerando la edad peso y condición del receptor, la vía de administración y la naturaleza y grado de la condición de enfermedad. De acuerdo con la buena práctica clínica, se prefiere administrar los compuestos actuales a nivel de concentración que produzca efectos benéficos efectivos sin provocar ningunos efectos laterales perjudiciales o indeseables.

SÍNTESIS

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas generales suministrados a continuación. Las variables suministradas en los esquemas a continuación se definen de acuerdo con la descripción de los compuestos en la fórmula anterior a menos que se especifique de otra manera. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con de reacción 1 o de reacción 2. También puede ser posible usar variaciones de los esquemas para preparar compuestos de las invenciones actuales, variaciones conocidas para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica.

Esquema de Reacción 1. Síntesis de Compuestos de la Fórmula I

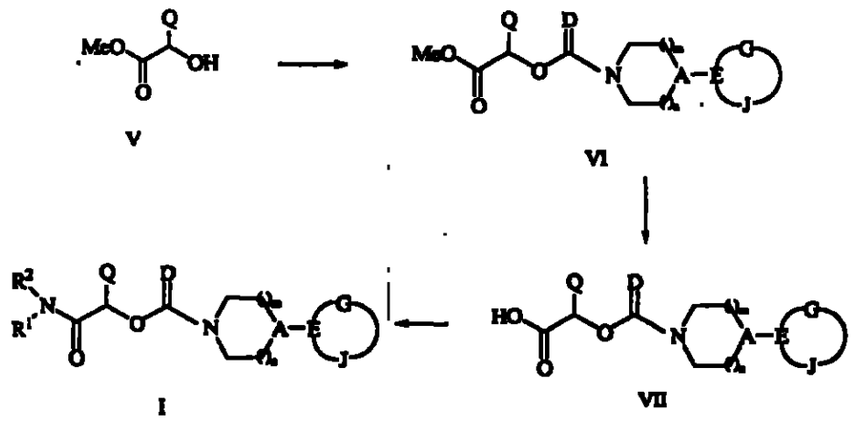


II III

217

La síntesis descrita en de reacción 1 inicia con el compuesto de la fórmula II, que es un ácido α-hidroxicarboxílico con una terminación hidroxilo protegida apropiada. Los grupos protectores hidroxi comunes (PG) incluyen grupo bencilo y grupo trialquilsililo y su adición y remoción son bien conocidos en la técnica. La porción de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula II se acopla con una amina de la fórmula HNR^1R^2 usando reactivos convencionales de acoplamiento de péptidos para formar una amida de la fórmula III. El grupo protector hidroxi se remueve resultando en un compuesto de la fórmula IV. Este compuesto se acopla entonces con una amina de la fórmula VIII (ver abajo) en una reacción que forma un carbamato, generando el compuesto de la fórmula I. La formación del carbamato se lleva a cabo convenientemente usando fosgeno, carbonato de disuccinimidilo, carbonil diimidazol u otros equivalentes.

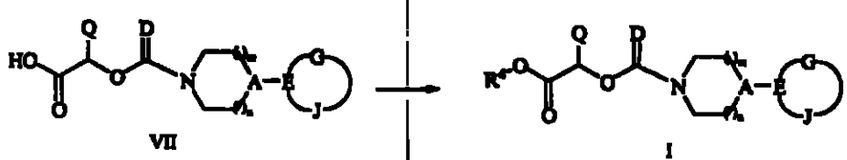
Esquema de Reacción 2. Síntesis de Compuestos de la Fórmula I



214

La síntesis descrita por de reacción 2 inicia con un compuesto de la Fórmula V, que es un ácido α-hidroxicarboxílico con una terminación de carboxilato protegida. La protección generalmente es un éster de metilo, pero otros grupos protectores tales como ésteres de etilo, t-butilo, y bencilo también pueden usarse. El compuesto de la Fórmula V se acopla con una amina de la Fórmula VIII (ver abajo) en una mezcla de reacción de carbamato, como arriba, para generar un compuesto de la Fórmula VI. El compuesto de la Fórmula VI se convierte a un compuesto de ácido libre de la Fórmula VII que luego se acopla con una amina de la Fórmula HNR^1R^2 para generar el compuesto de la Fórmula I.

Esquema de Reacción 3. Síntesis de los compuestos de la Fórmula I



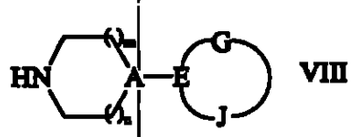
VII I

La síntesis descrita por de reacción 3 inicia con un compuesto de la Fórmula VII dde reacción 2. El compuesto de la Fórmula VII se acopla con un alcohol, R^4-OH. Tales reacciones que forman éster son bien conocidas en la técnica y pueden llevarse a cabo, por ejemplo, con agentes de acoplamiento de carbodiimida tales como N,N-diciclohexilcarbodiimida. Además, es frecuentemente ventajoso, especialmente para ésteres de alcoholes secundarios y terciarios, incluir aditivos que aceleren las acilaciones tal como 4-dimetilaminopiridina.

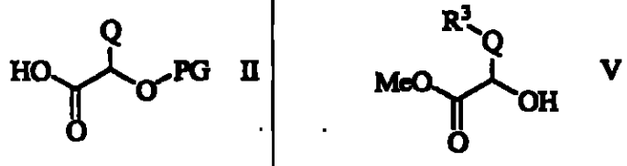
215

Preparación de HNR^1R^2 y aminas de la Fórmula VIII

Las aminas de la Fórmula VIII y HNR^1R^2 están comercialmente disponibles, se hacen por los métodos de la literatura o se describen en la presente.

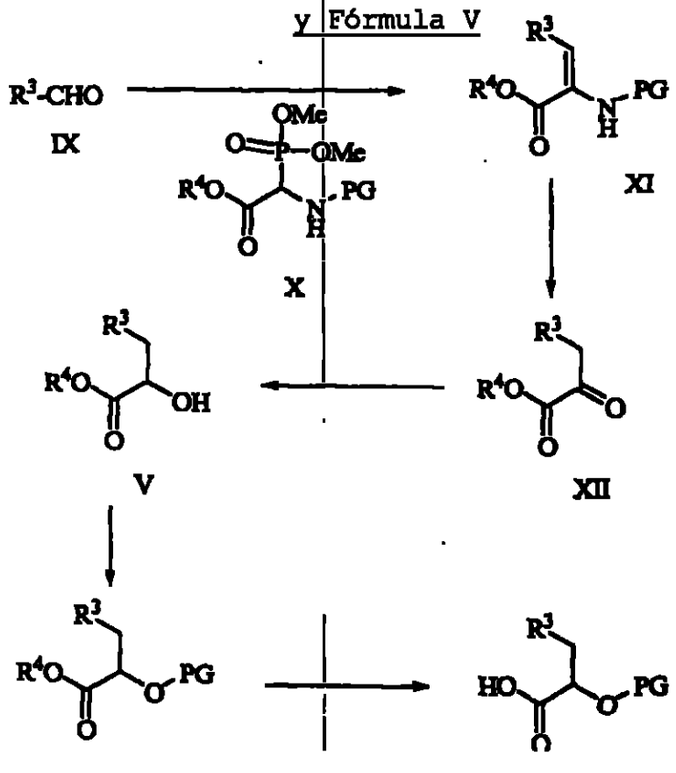


Preparación de ácido α-hidroxicarboxílico de la Fórmula II y Fórmula V



El éster del ácido α-hidroxicarboxílico de la Fórmula II y Fórmula V puede hacerse por métodos conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica o hacerse como se describe en de reacción 4.

Esquema de Reacción 4. Síntesis de Compuestos de la Fórmula II y Fórmula V

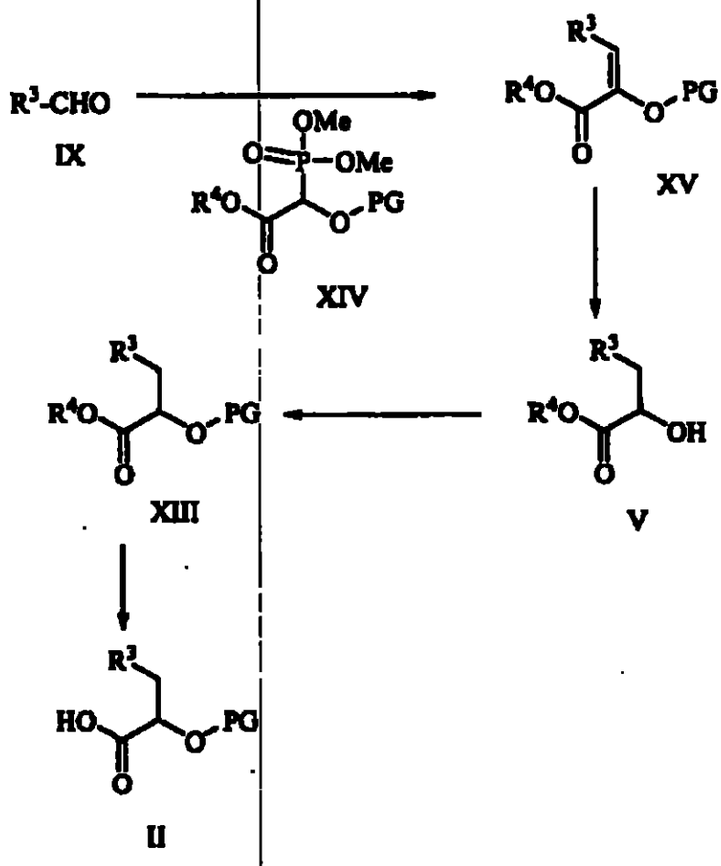


La síntesis de los compuestos de fórmula II y fórmula V son descritos en de reacción 4. Un compuesto de la Fórmula X se desprotona con una base tal como diazabicicloundeceno o tetrametilguanidina u otras bases orgánicas e inorgánicas bien conocidas en la técnica. Un aldehído de la Fórmula IX, que se hace reaccionar con un fosfonato de glicina de la Fórmula X en una reacción de acoplamiento Wadsworth-Emmons para proporcionar una olefina de fórmula XI. El compuesto de la fórmula XI se convierte a un a-cetoéster de la Fórmula XII al remover el grupo amino protector (PG) seguido por la hidrólisis usando agua ya sea por sí mismo o en conjunto con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y otros ácidos orgánicos o inorgánicos. El a-cetoéster de la fórmula XII puede reducirse para dar el compuesto de la fórmula V por un agente reductor apropiado tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado tal como paladio en carbono, u otros agentes reductores bien conocidos en la técnica. El hidroxilo del compuesto de la fórmula V puede protegerse para dar una terminación protegida por hidroxilo apropiada de la fórmula XIII. Los grupos protectores hidroxilo comunes (PG) incluyen éter metoximetilo, benciloximetiléter, grupos bencilo sustituidos y grupo trialquilsililo y su adición y remoción son bien conocidos en el campo. El compuesto de la fórmula

XIII puede convertirse al compuesto de la fórmula II por el tratamiento con cloruro de litio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, u otra base orgánica o inorgánica usando agua u otros solventes apropiados usando la metodología bien conocida en la técnica.

Los compuestos de la fórmula II y fórmula V también puede prepararse como se describe abajo en de reacción 5.

Esquema de Reacción 5. Síntesis de compuestos de la fórmula II y fórmula V

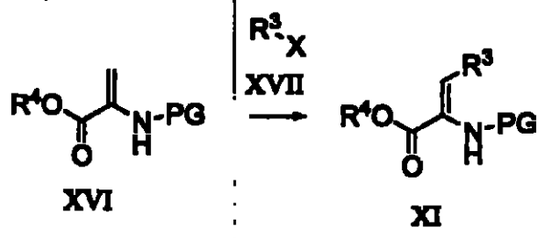


El compuesto de la fórmula XIV se desprotona con una base tal como diazabiciclоundeceno o tetrametilguanidina u otras bases orgánicas o inorgánicas bien conocidas en la técnica. Se hace reaccionar un aldehído de la fórmula IX con el fosfonato de lactato de la fórmula X en una

reacción de acoplamiento Wadsworth-Emmons proporcionando una oleofina de la fórmula XV. El compuesto de la fórmula XV se reduce hasta un éster de lactato de la fórmula V por hidrogenación del enlace doble. La reducción puede resultar ya sea en un compuesto racémico, usando, por ejemplo, hidrogenación sobre carbón vegetal con paladio, o un compuesto quiral usando un catalizador quiral tal como tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benceno(cicloctadieno)rodio(I). El hidroxilo del compuesto de la fórmula V puede protegerse para dar una terminación protegida por hidroxilo apropiada de la fórmula XIII. Los grupos protectores hidroxilo comunes (PG) incluyen éster de metoximetilo, benciloximetiléter, grupo bencilo sustituido y grupo trialquilsililo y su adición y remoción son bien conocidos en el campo. El compuesto de la fórmula XIII puede convertirse al compuesto de la fórmula II por el tratamiento con cloruro de litio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, u otras bases orgánicas o inorgánicas usando agua u otros solventes apropiados usando la metodología bien conocida en la técnica.

Los compuestos de la fórmula XI donde R^3 es un anillo aromático, también pueden prepararse como se muestra en de reacción 6.

Esquema de Reacción 6. Síntesis de compuestos de la fórmula XVII



De reacción 6 inicia con una aminoacrilato protegido por N de la fórmula XVI que puede acoplarse a un compuesto de la fórmula XVII que comprende un anillo aromático al cual se enlaza a un grupo de partida (X) tal como yodo o bromo en presencia de un catalizador de metal de transición tal como acetato de paladio (II) en un solvente no reactivo con o sin calentamiento.

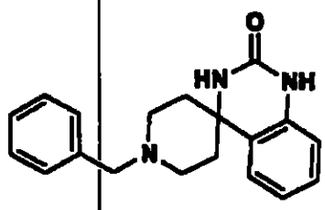
La síntesis de los ácidos α-hidroxi carboxílico de la fórmula II y ésteres del ácido α-hidroxi carboxílico está bien establecida en la literatura y sus síntesis deberán conocerse por quien sea de experiencia ordinaria en la técnica.

INTERMEDIARIOS Y EJEMPLOS

General. Los espectros ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN se corren en un instrumento Bruker a 500 o 300 MHz y los cambios químicos se presentan en ppm (δ) con referencia al tetrametilsilano (δ = 0.0). Todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida. Salvo que se establezca de otra manera, los análisis CL/EM se llevan a cabo en un instrumento Shimadzu usando una columna YMC C18 (3 x 50 mm) que emplea un gradiente lineal a 2 minutos de 0% hasta 100% de solvente B en A en un corrimiento de 3 minutos. Para CL/EM y para el sistema CLAR Preparativo Shimadzu, el solvente A fue: 10% metanol/90% agua/0.1% ácido trifluoroacético, y el solvente B fue 90% metanol/10% agua/0.1% ácido trifluoroacético con un detector UV establecido a 220 nm.

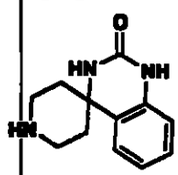
220

1-bencil-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina



Se calentó ácido polifosfórico (113 g) hasta 100-110°C y se agita mientras se agrega 1-bencil-piperidin-4-ona (9.27 ml, 50 mmol). Inmediatamente después, se agregó fenil urea (9.55 g, 70. mmol) en porciones lo suficientemente pequeñas para evitar un espumado. La mezcla se calentó a 150-160°C durante la noche. Se agregó entonces agua (200 ml) lentamente a la mezcla la cual se permitió que se enfriara hasta 100-110°C (a temperaturas inferiores la mezcla se vuelve muy viscosa para agitar). La solución resultante se neutralizó con NaOH 10N hasta ca. pH 8, y luego se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (6:4 acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (9.0 g, 58%). Espectro de masa: 308.25 $(MH)^+$.

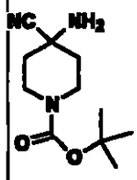
2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina



A una solución de 1-bencil-2',3'-dihidro-2'-oxoespiro-[piperidin-4,4'(1'H)-quinazolina (1.00 g) en metanol desgasificado (50 ml) y ácido clorhídrico 6N (2.0 ml) se le

agregó carbón vegetal con paladio al 10% (150 mg). La mezcla se agitó en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno a 4.21 Kg/cm^2 (60 psi) durante la noche. La CL/EM mostró una reacción incompleta. Más carbón vegetal con paladio al 10% (200 mg) se le agregó, y la mezcla se agitó durante 2 días más. En este punto, todo el material de partida se consumió. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 531 mg del compuesto deseado (64%). Espectro de masa: 218.12 $(MH)^+$.

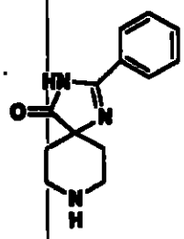
Éster de ter-butilo del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico



A una solución bien agitada del éster de ter-butilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9.0 g, 45.3 mmol) en metanol se le agregó cloruro de amonio (2.66 g, 49.8 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó cianuro sódico (2.44 g, 49.8 mmol) y se continuó agitando durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se extinguió con carbonato ácido de sodio acuoso al 5% (50 ml), se diluyó con agua, y el metanol se retiró por evaporación rotatoria. La cianoamina se extrajo con cloruro de metileno (3x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y los solventes se evaporaron para dar el compuesto deseado como un aceite en 91% de rendimiento. 1H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.95-3.90 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.42-3.06 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 3 H). Espectro de masa: 226 $(MH)^+$.

222

Clorohidrato de 2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona

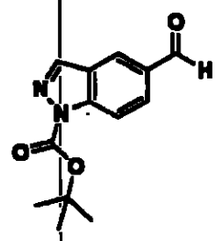


A una solución del éster de ter-butilo del ácido 4-amino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1.0 g, 4.44 mmol) en cloruro de metileno (30 ml), se le agregó trietilamina (1.24 ml, 8.88 mol), seguido por cloruro de benzoilo (936 mg, 6.66 mmol). Después de 30 minutos, se le agregó 4-(dimetilamino)piridina (40 mg, 0.33 mmol) y se continuó agitando durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se extinguió entonces con hidróxido de sodio 1M (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (100 ml), y se separó. La capa orgánica se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio 1M (40 ml), carbonato ácido de sodio acuoso (50 ml), y salmuera (50 ml) luego se secó sobre sulfato de sodio. El producto deseado, éster de ter-butilo del ácido 4-benzoilamino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico se obtiene en 90% de rendimiento a través de la cristalización usando 30% acetato de etilo en hexano como el solvente.

A una solución de éster de ter-butilo del ácido 4-benzoilamino-4-ciano-piperidin-1-carboxílico (1.3 g, 4 mmol) en etanol (10 ml) se le agregó hidróxido de sodio 6M (1.5 ml) seguido por peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción se colocó entonces a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (30 ml), y el etanol se retiró. El residuo se diluyó con acetato de etilo

(100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto deseado, éster de ter-butilo del ácido 4-oxo-2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-8-carboxílico se obtiene en 80% de rendimiento a través de la cristalización a partir de acetato de etilo al 30% en hexano. El éster de ter-butilo se disolvió entonces en cloruro de metileno (5 ml) y una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano (25 ml) se le agregó. Después de 2 horas, el solvente se retiró para dar el clorohidrato de 2-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]dec-1-en-4-ona como un polvo blanco en 95% de rendimiento. ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 8.23-8.21 (m, 2 H), 7.96-7.92 (m, 1 H), 7.79-7.76 (m, 2 H), 3.68-3.64 (m, 3 H), 3.31-3.30 (m, 1 H), 2.47-2.44 (m, 4 H). Espectro de masa: 230 $(MH)^+$.

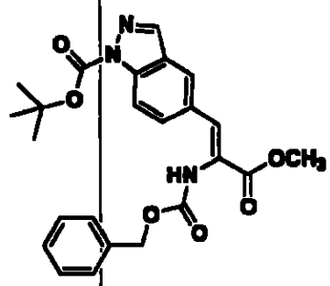
Éster de ter-butilo del ácido 5-formil-indazol-1-carboxílico



Una solución de cloruro de metileno (2 ml) de di-ter-butildicarbonato (388 mg, 1.78 mmol) se le agregó gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 1H-indazol-5-carbaldehído (273 mg, 1.87 mmol), 4-dimetilaminopiridina (114 mg, 0.94 mmol), y trietilamina (0.26 ml, 1.87 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La solución amarilla brillante resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. los solventes se retiraron en vacío y el residuo se sometió a cromatografía instantánea con gel de sílice (25 g) y acetato de etilo/hexanos (1:1) que contiene trietilamina al 1% como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un

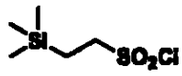
sólido de tono café (414 mg, 90%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 mhz) δ 10.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, j = 8.5 hz, 1H), 8.04 (d, j = 8.8 hz, 1H), 1.71 (s, 9H). ^{13}CRMN ($CDCl_3$, 125 mhz) δ 191.8, 149.0, 142.5, 140.6, 133.0, 128.3, 126.4, 125.8, 115.3, 85.7, 27.8.

Éster de ter-butilo del ácido 5-(2-benciloxicarbonilamino-2-metoxicarbonil-vinil)-indazol-1-carboxílico



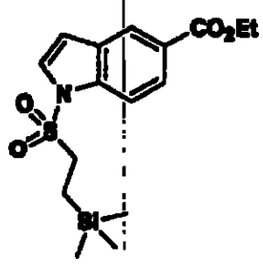
Una solución de éster de trimetilo N-(benciloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (5.50 g, 16.6 mmol) y tetrametilguanidina (1.99 ml, 15.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se agitó a -78°C durante 20 minutos. A esto se le agregó una solución de éster de ter-butilo del ácido 5-formil-indazol-1-carboxílico (3.72 g, 15.1 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) lentamente por medio de jeringa durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 4 horas y luego se permitió que se entibiara hasta temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo resultante se sometió a cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1:2 acetato de etilo/hexano) dando el compuesto del título como una espuma blanca (5.77 g, 85%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.09 (d, j = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, j = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (br s, 5H), 6.43 (br s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.72 (s, 9H). Espectro de masa: 452 $(MH)^+$.

Cloruro de 2-trimetilsilanil-etansulfonilo



El cloruro de sulfurilo (43 ml, 539 mmol) se le agregó en 3 minutos a una solución clara de trifenilfosfina (129 g, 490 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a 0°C en un matraz de fondo redondo de tres cuellos secado a la flama. Después de agitar a 0°C durante 5 minutos, el baño de agua con hielo se retiró y se agregó 2-trimetilsililetansulfonato de sodio (50 g, 245 mmol) en porciones durante 10 minutos. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró hasta ca 50 ml, el acetato de etilo/hexanos (1:3, 1000 ml) y celite (40 g) se agregaron. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró a través de una almohadilla de celite. Los solventes se retiraron en vacío y el residuo se cargó en una columna prehumedecida con gel de sílice (300 ml) usando 1:3 acetato de etilo/hexanos como el eluyente. Los solventes se retiraron y el compuesto del título se obtiene como un líquido color marrón claro (41.9g, 85%). si no se usa inmediatamente, el producto final deberá almacenarse bajo nitrógeno en el congelador o refrigerador para minimizar la disolución. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 3.61-3.57 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

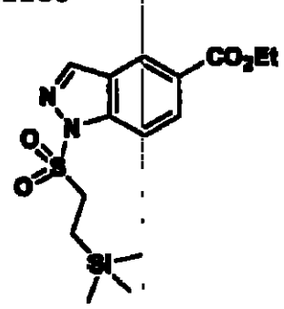
Éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-carboxílico



Una solución de éster etílico del ácido 1H-indol-5-carboxílico (10.31g, 58.8 mmol) en dimetilformamida (50 ml) se agregó gota a gota a 0°C a una mezcla de hidruro de sodio (1.83g, 76.4 mmol) en dimetilformamida (150 ml). la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego una solución de cloruro de 2-trimetilsilanil-etansulfonilo (17.7 g, 88.2 mmol) en dimetilformamida (100mL) se le agregó lentamente a 0°C a la mezcla anterior. Después de 2 horas, el cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) se le agregó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los solventes se retiraron en vacío y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice usando 1:1.5 cloruro de metileno/hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15.8 g, 79%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 0.84-0.80 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). ^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 167.3, 137.7, 130.3, 128.3, 125.9, 125.5, 124.0, 112.8, 108.3, 52.2, 51.2, 10.1, 2.1. Espectro de masa. 354.12 $(MH)^+$.

Preparado similarmente:

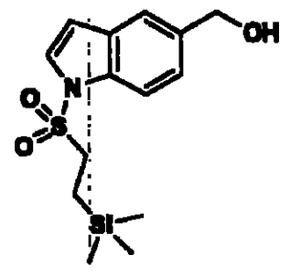
Éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indazol-5-carboxílico



227

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). ^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 166.4, 143.1, 141.2, 130.1, 126.5, 125.0, 124.2, 112.9, 52.5, 51.3, 9.8, -2.1. Espectro de masa. 355.13 $(MH)^+$.

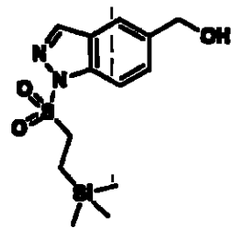
[1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-il]-metanol



Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (82.9 ml, 1M en tolueno, 82.9 mmol) se le agregó lentamente a 0°C a la solución del éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-carboxílico (8.81g, 25.9 mmol) en tolueno (200ml). Después de que se agitó a 0°C durante 45 minutos, la reacción se extinguió por la adición de metanol (26ml), decahidrato de sulfato de sodio pulverizado (194 g) y celite (26 ml). La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente en 1 hora y se filtró a través de una almohadilla de celite. Los solventes se retiraron en vacío para proporcionar el compuesto del título como un líquido muy viscoso, el cual se solidificó durante el enfriamiento. Un sólido blanco (8.08 g, 100% de rendimiento). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 0.85 - 0.82 (m, 2H),

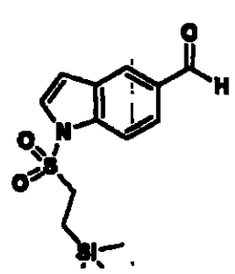
-0.06 (s, 9H). Espectro de masa. 312.14 $(MH)^+$.

[1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indazol-5-il]-metanol



Una solución de éster etílico del ácido 1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indazol-5-carboxílico (azeotrópicamente secado con tolueno (2x), 5.77g, 16.9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó a 0°C a una mezcla de borohidruro de litio (3.68g, 169 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se enfrió hasta 0°C y el borohidruro de litio (3.5g) se le agregó. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Se volvió a enfriar hasta 0°C y el cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml) se le agregó lentamente. La suspensión blanca resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, los solventes se retiraron y el residuo se sometió a cromatografía instantánea usando acetato de etilo/hexanos (1:1.5) con trietilamina al 1% para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3.8g, 72%). ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 0.76 - 0.72 (m, 2H), -0.03 (s, 9H); ^{13}C-RMN (CD_3OD, 125 MHz) δ 141.2, 140.9, 138.3, 129.2, 125.8, 119.6, 112.7, 63.8, 50.8, 9.9, -3.2. Espectro de masa. 313.12 $(MH)^+$.

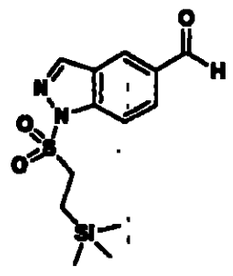
1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-carbaldehído



Una solución de [1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-il]-metanol (2.1g, 6.74 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se agregó a 0°C a una mezcla de dióxido de manganeso activado (22g, azeotrópicamente secado con tolueno (2x)) y cloruro de metileno (70 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se filtró a través de una almohadilla de celite. Los solventes se retiraron en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.8g, 80%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 10.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 0.86 - 0.82 (m, 2H), -0.06 (s, 9H). ^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 191.9, 138.5, 132.3, 130.7, 128.8, 125.3, 125.1, 1134.6, 108.4, 51.4, 10.2, -2.1. Espectro de masa. 310.12 $(MH)^+$.

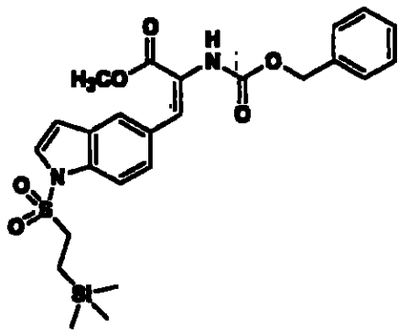
Preparado similarmente:

1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indazol-5-carbaldehído



Espectro de masa. 311.10 $(MH)^+$.

Éster de metilo del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-il]-acrílico

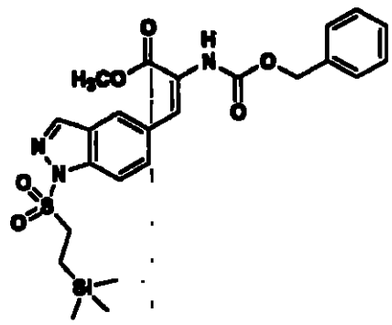


La 1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.68 ml, 5.43 mmol) se le agregó a temperatura ambiente a una solución de éster de trimetilo de N-(benciloxicarbonil)-α-fofonoglicina (1.88g, 5.69 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió hasta -78°C, y una solución de 1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indol-5-carbaldehído (1.6g, 5.17 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le agregó lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se entibió hasta temperatura ambiente en 3 horas. Los solventes se retiraron en vacío y el residuo se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice usando cloruro de metileno/hexanos (1:1.5) con trietilamina al 1% como eluyente para proporcionar el compuesto del título como una mezcla Z/E 92:8 (determinada por la integración de CO_2CH_3, para isómero Z a 3.79 ppm, e isómero E a 3.65 ppm). Para el isómero Z: ^{1}H-RMN (CD_3CN, 500 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 5H), 7.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), -0.04 (s, 9H). Espectro de masa. 515.20 $(MH)^+$.

Preparado similarmente:

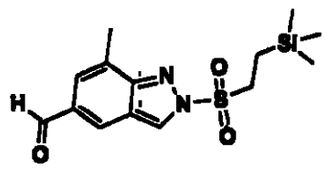
Éster de metilo del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[1-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-1H-indazol-5-il]-acrílico

231



La cromatografía instantánea en gel de sílice usando cloruro de metileno que contiene trietilamina al 1% como eluyente proporcionó el compuesto del título como una mezcla Z/E 95:5 (determinada por la integración de -CH=C(CO_2Me)(NHCBz), 3.72g, 92%). para el isómero Z: ^{1}H-RMN (CD_3CN, 500 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 0.83 - 0.79 (m, 2H), -0.02 (s, 9H). Espectro de masa. 516.18 $(MH)^+$.

7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-2H-indazol-5-carbaldehído

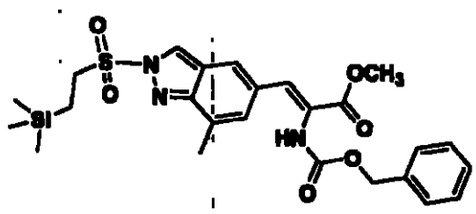


A una suspensión de 7-metilindazol-5-aldehído (3.0 g, 18.7 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) se le agregó trietilamina (7.83 ml, 56.2 ml, 3 equivalentes) seguido por adición gota a gota de cloruro de 2-trimetilsilanil-etansulfonilo puro (5.60 g, 28.1 mmol, 1.5 equivalente). La mezcla se volvió gradualmente homogénea y se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró hasta una cantidad mínima de cloruro de metileno y luego se

232

sometió a cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (1:4 acetato de etilo/hexanos) para dar 4.7 g (77%) del producto como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.01 (s,9H).

Éster de metilo del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-[7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-2H-indazol-5-il]-acrílico

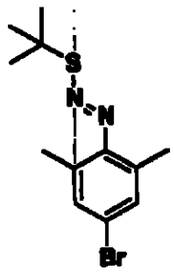


A una solución de éster de trimetilo de N-(benciloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (4.93 g, 14.9 mmol, 1.1 equivalente) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) se le agregó tetrametilguanidina (1.78 ml, 1.05 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 minutos y luego se enfrió hasta -78°C. Después de agitar durante 15 minutos a -78°C, una solución de 7-metil-2-(2-trimetilsilanil-etansulfonil)-2H-indazol-5-carbaldehído en tetrahidrofurano (25 ml) se le agregó. La mezcla de reacción se permitió que se entibiara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. No obstante que la reacción estaba incompleta, el solvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1M. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía de columna instantánea (1:4 acetato de etilo/hexanos) dio 2.66 g (37 %) del producto como una espuma vidriosa blanca. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$,

237

300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 7H), 6.48 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.02 (s, 9H). Espectro de masa: 530 $(MH)^+$.

Sulfuro de 4-bromo-2,6-dimetilfenildiazo-t-butilo

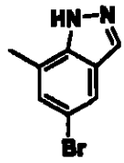


Se molió 4-bromo-2,6-dimetilanilina (20.00 g, 100 mmol) hasta un polvo con un juego de mortero y luego se suspendió en ácido clorhídrico al 24% (41 ml). La mezcla agitada se enfrió hasta -20°C y se trató con nitrato de sodio (7.24 g, 1.05 equivalente) en agua (16 ml), gota a gota durante 40 minutos mientras la temperatura se mantiene debajo de -5°C. Después de 30 minutos adicionales a -5°C hasta -20°C, la mezcla se amortiguó hasta ca. pH 5 con acetato de sodio sólido. Esta mezcla (mantenida a ca. -10°C) se agregó en porciones a una solución agitada de t-butil tiol (11.3 ml, 1 equivalente) en etanol (100 ml) a 0°C durante ca. 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego hielo molido (ca. 150 ml) se le agregó. La mezcla se almacenó en el refrigerador durante la noche. El sólido café claro resultante se colectó por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo alto vacío durante varias horas. (26.90 g, 89%). El compuesto parece ser estable como un sólido pero experimenta una disolución significativa cuando se probó la recristalización del etanol. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.58 (9H, s), 1.99 (6H, s), 7.21 (2H, s). Espectro

234

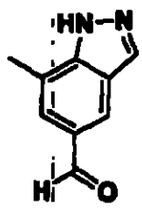
de masa: 303.05 $(MH)^+$.

5-Bromo-7-metilindazol



Dentro de un matraz de fondo redondo seco a la flama, sulfuro de 4-bromo-2,6-dimetilfenildiazo-t-butilo (12.50 g, 41.5 mmol) y t-butóxido de potasio (46.56 g, 10 equivalente) se combinaron. Una barra agitadora se le agregó y la mezcla se colocó bajo nitrógeno. A esto se le agregó DMSO seco (120 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vació cuidadosamente dentro de una mezcla de hielo molido (400 ml) y ácido clorhídrico al 10% (200 ml). La suspensión resultante se dejó reposar a 4°C durante la noche y el sólido se colectó por filtración y se lavó con agua. El sólido crudo se disolvió en 5:1 cloruro de metileno/metanol y la solución se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar el producto como un sólido blanco opaco (7.60 g, 87%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3/CD_3OD$, 500 MHz) δ 2.51 (3H, s),7.22 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.94 (1H, s). Espectro de masa: 211.03 $(MH)^+$.

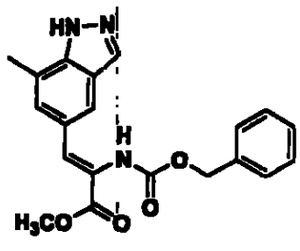
7-Metilindazol-5-carboxaldehído



El 5-bromo-7-metilindazol (6.10 g, 28.9 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.27 g, 1.1 equivalente) se pesaron en un matraz de fondo redondo secado en flama que

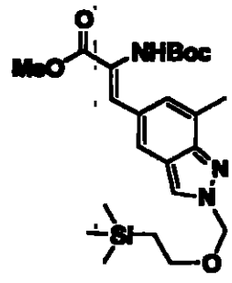
contiene una barra de agitación magnética. En una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, el tetrahidrofurano seco (30 ml) se le agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, tiempo durante lo cual se volvió homogénea. La mezcla agitada se enfrió hasta -70°C y una solución de sec-butillitio en ciclohexano (14M, 45 ml, 2.2 equivalente) se le agregó durante varios minutos. Después de 1 hora a -70°C, la dimetilformamida (10 ml) se le agregó durante varios minutos. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se enfrió hasta 0°C y cuidadosamente se trató con ácido clorhídrico 1N (60 ml). Después de algunos minutos, el bicarbonato de sodio sólido se le agregó para hacer básica la mezcla hasta pH 9-10. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con sulfato ácido de sodio 0.8M (3 x 125 ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (100 ml) y luego el pH se ajustó hasta ca. 10 con hidróxido de sodio sólido. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron para dar el producto como un sólido color marrón claro (3.01 g,65%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.63 (3H, s), 7.73 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.03 (1H, s). Espectro de masa: 161.06 $(MH)^+$.

Éster de metilo del ácido 2-benciloxicarbonilamino-3-(7-metil-1H -indazol-5-il)-acrílico



Una solución agitada de éster de trimetilo de N-benciloxicarbonil-α-fosfonoglicina (5.51 g, 1.2 equivalentes) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente, se trató con tetrametilguanidina (1.91 ml, 1.1 equivalente). Después de 10 minutos, el 7-metilindazol-5-carboxaldehído (2.22 g, 13.86 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le agregó. La desaparición del material de partida se monitoreó por CCD y CL/EM. Después de 5 días a temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con ácido fosfórico 2% y salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con 1) 1:1 y 2) 2:1 acetato de etilo/hexano, para dar el producto como una espuma incolora (4.93 g, 97%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.43 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.28 (5H, brs), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s). Espectro de masa: 366.16 $(MH)^+$.

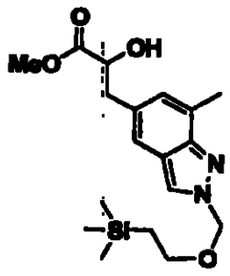
Ter-Butil (Z)-1-(metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)vinilcarbamato



A una solución de 2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-carbaldehído (4.46 g, 15.4 mmol) y N-(ter-butoxicarbonil)-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato (4.80 g, 1.0 equivalente) en tetrahidrofurano (40 ml) a temperatura

ambiente se le agregó N,N,N',N'-tetrametilguanidina (3.29 ml, 1.7 equivalente). La reacción se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se vació en éter dietílico, y se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La cromatografía de columna (30% acetato de etilo/hexanos - >40% acetato de etilo/hexanos) dio 5.90 g (83%) como una espuma. Espectro de masa: 462.40 $(MH)^+$.

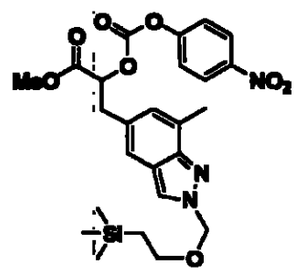
Metil 3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-2-hidroxipropanoato



A una solución de ter-butil (Z)-1-(metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)vinilcarbamato (200 mg, 0.43 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se le agregó ácido trifluoroacético (1 ml). El baño de hielo se retiró. Después de 30 minutos, la reacción se vació en un embudo de separación que contiene acetato de etilo y agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, y las capas se separaron. Los orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo amarillo se trató con cianoborohidruro de sodio (200 mg, 7.4 equivalente) y tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La cromatografía de columna (25%

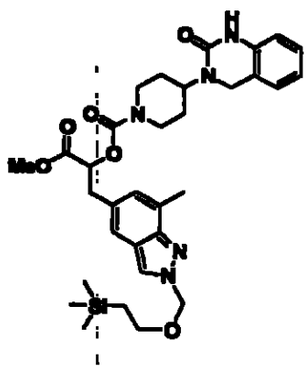
acetato de etilo/hexanos) dio 20.4 mg (13%) como un aceite amarillo claro. Espectro de masa: 365.40 $(MH)^+$.

Carbonato de 4-nitrofenilo 1-(Metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)etilo



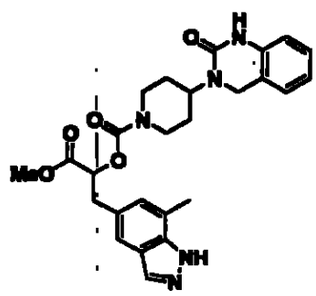
A una solución de 3-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-2-hidroxipropanoato de metilo (20 mg, 55 µmoles) en piridina (1 ml) se le agregó 4-nitrofenilcloroformato (55 mg, 5 equivalente). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se trató con una porción adicional de 4-nitrofenilcloroformato (30 mg, 2.7 equivalente) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se vació en éter dietílico, se lavó con bisulfato de potasio 1M hasta que se hizo ácida, luego bicarbonato saturado, luego hidróxido de sodio 1M hasta que la mayoría del nitrofenol se ha removido, luego salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar 50 mg (cuantitativo) de un sólido amarillo pálido el cual se usó inmediatamente en la siguiente reacción. Espectro de masa: 530.30 $(MH)^+$.

4-(1,2-Dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1-(metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)etilo



Un matraz se cargó con carbonato de 1-(metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)etilo de 4-nitrofenilo (27 mg, 51 µmoles) y 3,4-dihidro-3-(piperidin-4-il)-quinazolin-2(1H)-ona (34 mg, 2.8 equivalente). Los sólidos se disolvieron en dimetilformamida (1 ml) y se trató con diisopropiletilamina (0.1 ml, 11 equivalente). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con hidróxido de potasio al 20% (3X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La columna cromatográfica (100% acetato de etilo) se retiró con material de vaselina para dar 50 mg (cuantitativo). Espectro de masa: 622.50 $(MH)^+$.

4-(1,2-Dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1-(metoxicarbonil)-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)etilo

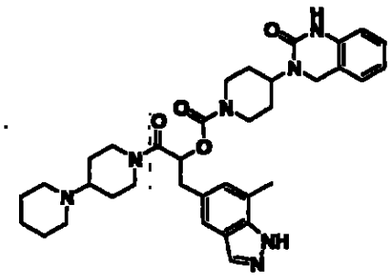


4-(1,2-Dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1-(metoxicarbonil)-2-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7-metil-2H-indazol-5-il)etilo (50 mg, 40 µmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en

diclorometano, 5 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se concentró. La columna cromatográfica (50% acetato de etilo/hexanos -> 100% acetato de etilo) dio 14.5 mg (37%). Espectro de masa: 492.15 $(MH)^+$.

Ejemplo 1

4-(1,2-dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo

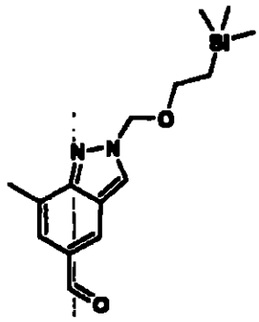


A una solución de 4-(1,2-Dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 1-(Metoxicarbonil)-2-(7-metil-1H-indazol-5-il)etilo (14.5 mg, 30 µmoles) en metanol (1 ml) se le agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (6.2 mg, 5 equivalente) en agua (1 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se disolvió en agua, se trató con 0.1 ml de ácido clorhídrico 1M. Un precipitado se formó y la reacción se concentró para dar el ácido carboxílico crudo el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación. Espectro de masa: 478.17 $(MH)^+$.

A una solución del ácido crudo, 4-piperidinpiperidina (9.9 mg, 2 equivalentes), y diisopropiletilamina (10 µL, 2 equivalentes) en dimetilformamida (1 ml) y diclorometano (1 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (16 mg, 1.05 equivalentes). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 1 hora. La reacción se concentró y se purificó por CLAR preparativa para

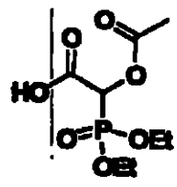
dar el compuesto del título (16 mg, 73%) como esta sal del ácido trifluoroacético. ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 0.10 (m, 0.5), 1.11 (m, 0.5H), 1.50-2.35 (m, 13H), 2.45-3.30 (m, 10H), 3.38 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.15-4.70 (m, 6H), 4.85 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 6.98 (d, J=7.6, 1H), 7.14 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 7.20-7.55 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). Espectro de masa: 628.29 $(MH)^+$.

7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2-H-indazol-5-carbaldehído



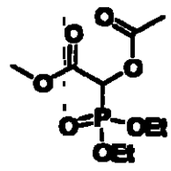
A una solución de 7-metil-1H-indazol-5-carbaldehído (5.0 g, 31.25 mmol) y N-metil-diciclohexilamina (13.5 ml, 62.35 mmol) en tetrahidrofurano seco (120 ml) a 0°C, se le agregó cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6.65 ml, 39.5 mmol). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), salmuera (2X), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró en vacío. La columna cromatográfica proporcionó 8.5 g (93%). ^{1}H-RMN (CD_3OD, 300 MHz) δ -0.04 (s, 9H), 0.83-1.01 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.22-3.34 (m, 2H), 3.60-3.76 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.91 (s, 1H). Espectro de masa: 291.33 $(MH)^+$.

Ácido 2-Acetoxi-2-(dietoxifosforil)acético



El monohidrato del ácido glioxílico (4.0 g, 43.45 mmol) se suspendió en dietil fosfito (5.59 ml, 1.0 equivalente), se entibió hasta 60°C, y se mantiene así durante 5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (40 ml), y se trató con piridina (3.51 ml, 1.0 equivalente) y cloruro de acetilo (3.09 ml, 1.0 equivalente). Se notó una exotermia importante. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 X 20 ml), luego bicarbonato de sodio saturado. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar <2 g como un aceite. Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con diclorometano (4X). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 5.85 g (53%) como un aceite el cual se solidificó durante el reposo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.36 (t, J=7.0, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.28 (m, 4H), 5.54 (d, J=17.7, 1H), 8.90 (bs, 1H). Espectro de masa: 255.10 $(MH)^+$.

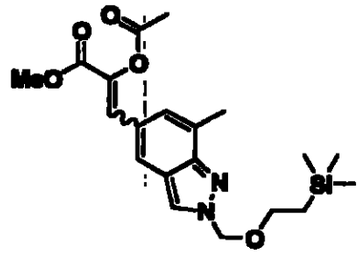
2-Acetoxi-2-(dietilfosforil)acetato de metilo



A la mezcla heterogénea de hidróxido de sodio 5 M (50 ml) y éter dietílico (100 ml) en un matraz erlenmeyer pulido al fuego a 0°C se le agregó N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (6.37 g, 43.3 mmol) en porciones pequeñas con movimiento de revoltura (sin barra de agitación). Después de que la adición se completó, la mezcla se permitió mantener a 0°C durante 15 minutos con movimiento de revoltura ocasional. El etéreo se transfirió en porciones a una suspensión de ácido 2-

acetoxi-2-(dietoxifosforil)acético (5.50 g, 21.6 mmol) en éter (ca. 50 ml) hasta que todo el sólido se disolvió y un color amarillo se mantuvo. La reacción se permitió mantener a 0°C durante 15 minutos antes de burbujear nitrógeno a través de la solución para remover el diazometano no reactivo. La reacción se concentró para dar 5.90 g (cuantitativo) como un aceite amarillo tenue. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.36 (td, J=7.0, 2.4, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (m, 4H), 5.43 (d, J=16.8, 1H). Espectro de masa: 269.17 $(MH)^+$.

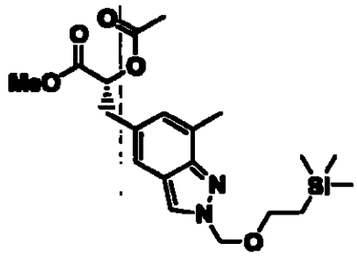
2-Acetoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)acrilato de metilo



A una solución de 2-acetoxi-2-(dietilfosforil)acetato de metilo (923 mg, 3.44 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se le agregó cloruro de litio (146 mg, 3.44 mmol). La reacción se agitó hasta que la disolución se completó. La reacción se enfrió a -78°C, y se trató con N,N,N',N'-tetrametilguanidina (0.43 ml, 3.44 mmol) para dar una suspensión blanca la cual se agitó durante 10 minutos. A esto se le agregó el 7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2-H-indazol-5-carbaldehído (1.00 g, 3.44 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 1 hora a -78°C, y luego se permitió que se entibiara lentamente a temperatura ambiente en el fresco. Se permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vació en agua/éter. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2X), la cual se lavó con agua, luego salmuera, se

secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La columna cromatográfica (12% hasta 25% acetato de etilo/hexanos) dio 825 mg (59%) como una mezcla de isómeros Z- y E- como un aceite incoloro. Mayor (isómero Z): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, J=8.5, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.11 (s, 1H). Espectro de masa: 405.17 $(MH)^+$. Menor (isómero E): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, J=8.5, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). Espectro de masa: 405.17 $(MH)^+$.

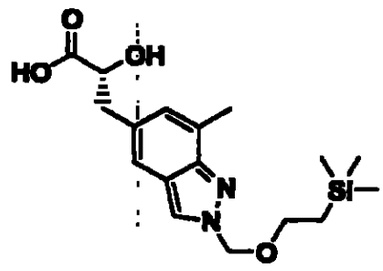
2-Acetoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-metilo



A una solución de 2-acetoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)acrilato de metilo (825 mg, 2.04 mmol) en diclorometano (haciendo pasar burbujas de nitrógeno) desgasificado (20.00 ml) bajo nitrógeno se le agregó (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benceno-(ciclooctadieno)rodio(I) tetrafluoroborato sólido (100.00 mg), todo de una vez. La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi (3.86 Kg/cm^2)), y se agitó durante 6 horas. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (25% acetato de etilo/hexanos) para dar 700 mg (84%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.03 (s, 9H), 0.94 (t,

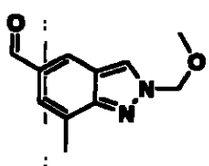
J=8.2, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (dd, J=14.3, 8.9, 1H), 3.20 (dd, J=14.3, 4.6, 1H), 3.64 (t, J=8.5, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (dd, J=8.5, 4.6, 1H), 5.72 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

Ácido (R)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanóico



A una solución de 2-acetoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-metilo (700 mg, 1.72 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (6 ml) a 0°C se le agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (289 mg, 6.89 mmol) en agua (6 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se concentró, se disolvió en 5 ml de agua, se enfrió hasta 0°C, y se trató con ácido clorhídrico 1 M hasta una acidez suave. Se formó un ppt no sólido. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (2x), la cual se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 620 mg (cuantitativo) el cual fue puro por CL/EM y se usó sin purificación. Espectro de masa: 351.13 $(MH)^+$.

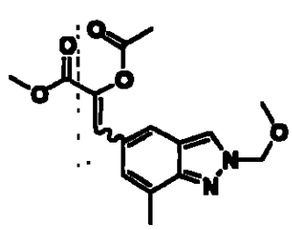
2-(Metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-carbaldehído



A una solución de 7-metilindazol-5-carboxaldehído (8.80 g, 54.9 mmol) y N-metil-diciclohexilamina (23.6 ml, 110 mmol)

en tetrahidrofurano (200 ml) a 0°C se le agregó clorometil metil éter (7.50 ml, 1.8 equivalente). La reacción se entibió gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, luego ácido clorhídrico 1 M, luego agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con hexanos mientras estuvo turbio. La suspensión se calentó hasta que se obtuvo una solución transparente y el matraz se colocó en el congelador. El sólido cristalino resultante se molió con una espátula para romperlo, se recalentó para disolver algo de los sólidos, y se colocó en el congelador. Los sólidos se filtraron, se lavaron con éter dietílico muy frío (-78°C), y se secó al aire para dar 5.43 g. El licor madre se concentró, se volvió a disolver en éter dietílico (ca. 20 ml), se enfrió hasta -78°C, y se trató con un cristal de siembra del producto. Después de 1 hora, los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con éter dietílico frío (-78°C), y se secaron al aire para dar 1.05 g adicional (rendimiento total = 58%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.66 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.97 (s, 1H). Espectro de masa: 205.19 $(MH)^+$.

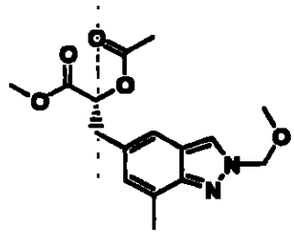
2-Acetoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)acrilato de metilo



A una solución de 2-acetoxi-2-(dietilfosforil)acetato de metilo (4.89 g, 18.2 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le

agregó cloruro de litio (0.74 g, 17.5 mmol). La reacción se agitó hasta finalizó la disolución. La reacción se enfrió hasta -78°C, y se trató con tetrametilguanidina (2.20 ml, 17.5 mmol) para dar una suspensión blanca la cual se agitó durante 10 minutos. A esto se le agregó 2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-carbaldehído (3.10 g, 15.2 mmol) en una porción. Después de 10 minutos, el baño de hielo se concentró y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se vació dentro de agua / éter dietílico, y las capas se separaron. El etéreo se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La columna cromatográfica dio 2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-carbaldehído recuperado (0.57 g, 18%) y el compuesto del título (2.86 g, 59%) como una mezcla de isómeros Z- y E- como un aceite incoloro. Mayor (isómero Z): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). Espectro de masa: 319.18 $(MH)^+$. Menor (isómero E): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). Espectro de masa: 319.18 $(MH)^+$.

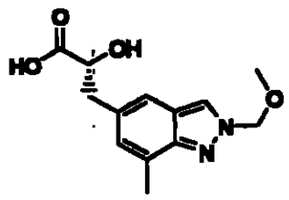
2-Acetoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-Metilo



Una solución de 2-acetoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)acrilato de metilo (2.80 g, 8.8 mmol) en diclorometano (20 ml) se desgasificó al pasar una corriente

de nitrógeno a través de la solución. A esta solución se agregó rápidamente (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometilsulfonato (100 mg, 0.016 equivalente) como un sólido. La reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno (55 psi, (3.86 kg/cm^2)) y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (50% acetato de etilo/hexanos) para dar 2.74 g (97%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (dd, J=14.3, 8.9, 1H), 3.20 (dd, J=14.3, 4.6, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 5.26 (dd, J=8.9, 4.6, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

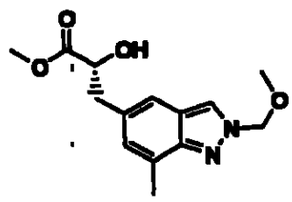
Ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanóico



A una solución de 2-acetoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-metilo (2.70 g, 8.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml) a 0°C se le agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (1.41 g, 4.0 equivalente) en agua (20 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se concentró, se disolvió en agua (5 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con ácido clorhídrico 1 M hasta una acidez suave. La solución se extrajo extensivamente con acetato de etilo y luego diclorometano. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar 1.40 g (63%) como un aceite el cual se solidificó hasta un sólido cristalino durante el reposo. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 2.40

(s, 3H), 2.78 (dd, J=14.0, 7.9, 1H), 3.00 (dd, J=14.0, 4.0, 1H), 3.18 (s, 3H), 4.24 (dd, J=7.9, 4.3, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H). Espectro de masa: 265.08 $(MH)^+$.

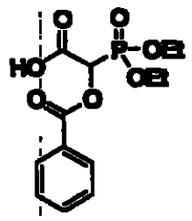
2-Hidroxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-Metilo



A la mezcla heterogénea de hidróxido de sodio 5 M (20 ml) y éter dietílico (60 ml) en un matraz erlenmeyer pulido al fuego a 0°C se le agregó N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (1.17 g, 7.95 mmol) en porciones pequeñas con movimiento de revoltura (sin barra de agitación). Después de que la adición se completó, la mezcla se permitió mantener a 0°C durante 15 minutos con movimiento de revoltura ocasional. El etéreo se transfirió en porciones a una suspensión de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanóico (1.40 g, 5.30 mmol) en diclorometano (20 ml) hasta que todo el sólido se disolvió y un color amarillo se mantuvo. La reacción se permitió para restar a temperatura ambiente durante ca. 5 minutos. antes de burbujear nitrógeno a través de la solución para remover diazometano no reactivo. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (50% hasta 75% acetato de etilo/hexanos) para dar 1.47 g (100%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.60 (bs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (dd, J=13.9, 7.0, 1H), 3.14 (dd, J=13.9, 4.0, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.46 (bm, 1H), 5.65 (s, 2H), 6.90

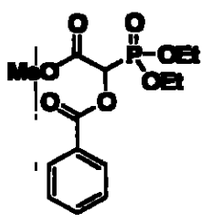
(s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H). Espectro de masa: 279.11 $(MH)^+$.

Ácido 2-(Benzoiloxi)-2-(dietoxifosforil)acético



Monohidrato del ácido glioxílico (20.10 g, 218 mmol) se suspendió en fosfito de dietilo (28.1 ml, 1.0 equivalente) y se entibió hasta 60°C, y se mantiene así durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, se diluyó con diclorometano (200 ml), y se trató con piridina (17.7 ml, 1.0 equivalente) y cloruro de benzoilo (25.3 ml, 1.0 equivalente). El baño de hielo se retiró y se continuo agitando durante la noche. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego bisulfato de potasio 1 M, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar un aceite. El aceite se trituró con éter para dar un polvo blanco el cual se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó al aire para dar 29.0 g (42%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.35 (m, 6H), 4.31 (m, 4H), 5.82 (d, J=17.7, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.12 (m, 2H).

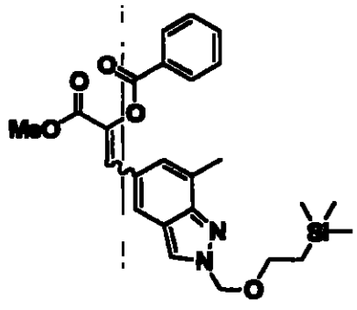
Benzoato de 1-(dietoxifosforil)-2-metoxi-2-oxoetilo



Diazometano se generó en 3 matraces erlenmeyer pulidos en fuego usando 1/3 de cada N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (17.1 g 116. mmol), hidróxido de sodio 5 M (200 ml), y éter

dietílico (450 ml) a 0°C al agregar la guanidina en porciones pequeñas con movimiento de revoltura para las otras dos. Después se completó la adición, la mezcla se permitió mantener a 0°C durante 10 minutos con movimiento de revoltura ocasional. El etéreo se transfirió en porciones a una suspensión de ácido 2-(benzoiloxi)-2-(dietoxifosforil)acético (21.0 g, 66.4 mmol) en diclorometano (ca. 20 ml) hasta que todo el sólido se disolvió y un color amarillo se mantuvo. La reacción se permitió para restar a 0°C durante 15 minutos, antes de burbujear nitrógeno a través de la solución para remover la mayoría del diazometano no reactivo (la reacción casi se volvió incolora). La reacción se concentró para dar el 22.0 g (cuantitativo) como un aceite amarillo tenue el cual se usó sin purificación. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.37 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (m, 4H), 5.71 (d, J=16.8, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.11 (m, 2H).

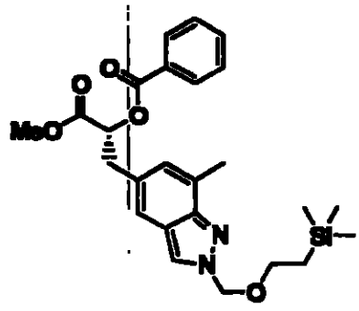
Benzoato de 1-metoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxoprop-2-en-2-il



A una solución de benzoato de 1-(dietoxifosforil)-2-metoxi-2-oxoetil (13.7 g, 41.3 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) se le agregó cloruro de litio (1.75 g, 41.3 mmol). La reacción se agitó hasta que la disolución se completó. La reacción se enfrió hasta -78°C, y se trató con N,N,N',N'-tetrametilguanidina (5.20 ml, 41.3 mmol) para dar una

suspensión blanca la cual se agitó durante 10 minutos. A esto se le agregó 7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2-H-indazol-5-carbaldehído (10.0 g, 34.4 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C, se colocó en un baño 0°C, y se permitió que se entibiara lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego bisulfato de potasio 1 M, luego bicarbonato de sodio saturado, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La columna cromatográfica (25% acetato de etilo/hexanos) dio 15.10 g (94%) como una mezcla de isómeros Z- y E- como un aceite viscoso incoloro. Mayor (isómero Z): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.02 (s, 9H), 0.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.17 (m, 2H). Espectro de masa: 467.18 $(MH)^+$. Menor (isómero E): ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 0.04 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (m, 2H). Espectro de masa: 467.18 $(MH)^+$.

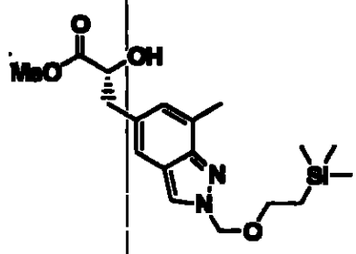
Benzoato de (R)-1-metoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



Un agitador Parr se purgó con nitrógeno. Un matraz que contiene benzoato de 1-metoxi-3-(7-metil-2-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxoprop-2-en-2-il (15.7 g, 33.7 mmol) se purgó con nitrógeno. El substrato se disolvió en diclorometano (100 ml). La solución se transfirió por medio de una cánula en un agitador Parr y se desgasificó al pasar una corriente de nitrógeno dentro de la solución durante 30 minutos (Ciclooctadien)rodio(I)tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolan)benceno (300 mg) se vació rápidamente en el matraz el cual se volvió a sellar y purgó durante 5 minutos adicionales. El agitador Parr se presurizó a 60 psi (4.21 Kg/cm^2) de hidrógeno y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por columna cromatográfica para dar 15.5 g (98%) como un aceite incoloro. Espectro de masa: 469.24 $(MH)^+$.

2-Hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoato de (R)-Metilo



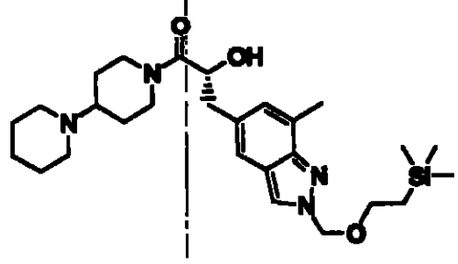
A una solución de benzoato de (R)-1-metoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-il (14.2 g, 30.3 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) y metanol (80 ml) a 0°C se le agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5.09 g, 121 mmol) en agua (80 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El baño de hielo se retiró y se continuo agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. la reacción se concentró, se disolvió en agua (5 ml), se enfrió hasta

0°C, y se trató con ácido clorhídrico 1 M hasta una acidez suave. Se formó un ppt no sólido. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (3X), el cual se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar el ácido hidroxi crudo como un aceite con sólido blanco formado en esto (probablemente ácido benzoico residual) el cual se usó sin purificación. Espectro de masa: 349.34 $(M-H)^-$.

A una solución heterogénea de hidróxido de sodio 5 M (150 ml) y éter dietílico (450 ml) en un matraz erlenmeyer pulido al fuego a 0°C se le agregó N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (13.4 g, 90.9 mmol) en porciones pequeñas con movimiento de revoltura (sin barra de agitación). Después de la adición se completó, la mezcla se permitió mantener a 0°C durante 15 minutos con movimiento de revoltura ocasional. El etér se transfirió en porciones a una solución de ácido hidroxi crudo preparado anteriormente en un mínimo de éter dietílico hasta que un color amarillo se mantuvo. La reacción se permitió para restar a temperatura ambiente durante 5 minutos, antes de burbujear nitrógeno a través de la solución para casi remover del diazometano no reactivo (la reacción casi se volvió incolora). La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (25 hasta 50% acetato de etilo/hexanos) para dar 10.5 g (95%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (d, J=6.1, 1H), 2.98 (dd, J=14.0, 7.0, 1H), 3.16 (dd, J=13.7, 4.3, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H),

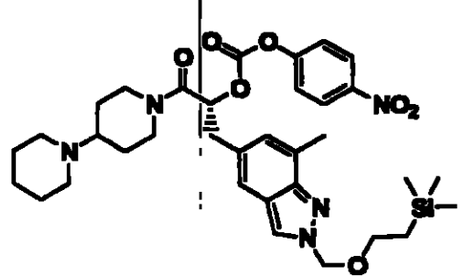
8.01 (s, 1H). Espectro de masa: 365.02 $(MH)^+$.

(R)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona



A una solución del ácido (R)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanóico (610 mg, 1.74 mmol), diisopropiletilamina (0.61 ml, 3.48 mmol), y 4-piperidinopiperidina (585.76 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (20 ml) y diclorometano (20 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (951 mg, 1.83 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El producto se purificó por columna cromatográfica (4:96:1 metanol/diclorometano/trietilamina) para dar 795 mg (91%). Espectro de masa: 501.40 $(MH)^+$.

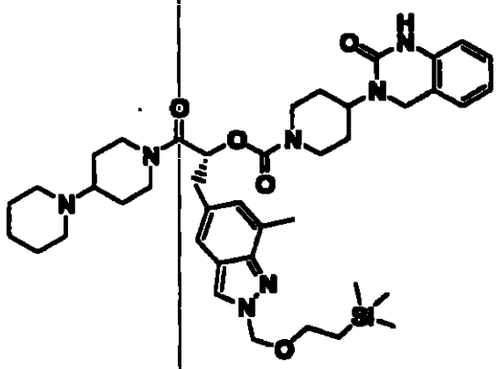
Carbonato 4-nitrofenilo de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de (R)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-

(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (795 mg, 1.59 mmol) y diisopropiletilamina (0.55 ml, 3.18 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se le agregó 4-nitrofenil-cloroformato (352 mg, 1.10 equivalente) seguido por dimetilaminopiridina (10 mg). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 7 horas. la reacción se trató con una porción adicional de diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.45 mmol), 4-nitrofenil-cloroformato (352 mg, 1.10 equivalente), y dimetilaminopiridina (10 mg) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (3x), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 1.06 g (cuantitativo) como un aceite café brillante el cual se usó sin purificación. Espectro de masa: 666.31 $(MH)^+$.

4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo

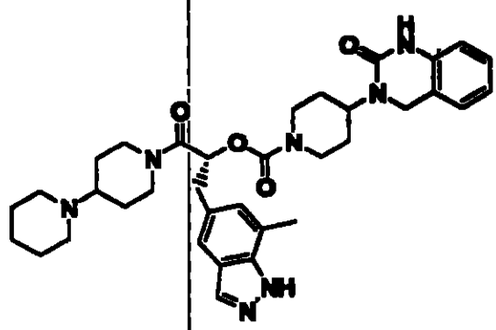


A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-il (150 mg,

0.23 mmol) y 3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (78.2 mg, 1.50 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se le agregó diisopropiletilamina (79 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica para dar 90 mg (53%) como una película incolora. Espectro de masa: 758.56 $(MH)^+$.

Ejemplo 2

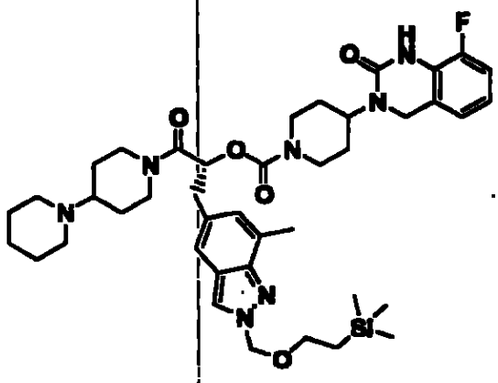
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (90 mg, 0.12 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (5:95:1 metano/diclorometano/trietilamina). El compuesto se disolvió entonces en metano/diclorometano al 10% y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 23 mg (31%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ

-0.21 (m, 0.7H), 0.74 (m, 1H), 1.10-2.05 (m, 17H), 2.15-2.60 (m, 7H), 2.83 (m, 3H), 3.07 (m, 1.5 H), 3.16 (dd, J=12.8, 5.8, 0.7H), 3.70-4.55 (m, 7H), 5.42 (m, 0.3H), 5.50 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7 H), 6.70 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 3H), 7.40 (bs, 1H), 7.93 (bs, 1H). Espectro de masa: 628.34 $(MH)^+$.

4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo

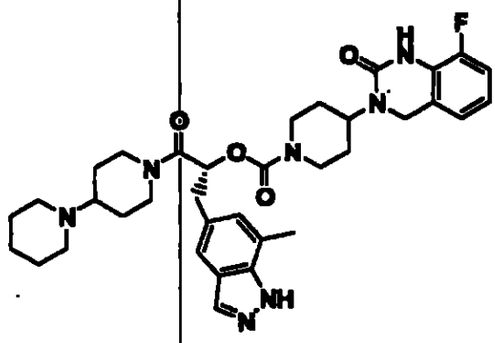


A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (150 mg, 0.23 mmol) y 8-fluoro-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (84.2 mg, 1.50 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se le agregó diisopropiletilamina (79 µL, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica para dar 78 mg (45%) como una película incolora. Espectro de masa: 776.58 $(MH)^+$.

Ejemplo 3

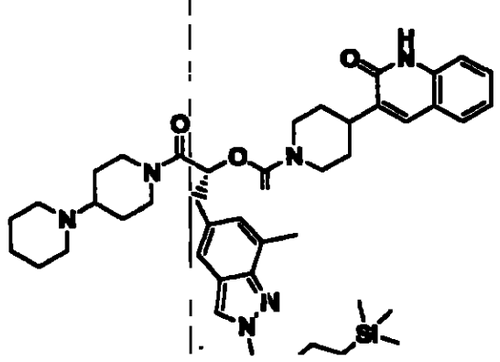
4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-

carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (78 mg, 0.10 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (5:95:1 metanol/diclorometano/trietilamina). El residuo se disolvió en 10% metanol/diclorometano y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 40.1 mg (62%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.20-0.30 (m, 0.6H), 0.80-1.20 (m, 0.7H), 1.40-2.35 (m, 16H), 2.45-2.83 (m, 6H), 2.90-3.48 (m, 5H), 4.00-4.83 (m, 7H), 5.71 (m, 0.3 H), 5.79 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7H), 7.00-7.25 (m, 3H), 7.25-7.41 (m, 1H), 7.69 (bs, 1H), 8.22 (bs, 1H). Espectro de masa: 646.50 $(MH)^+$.

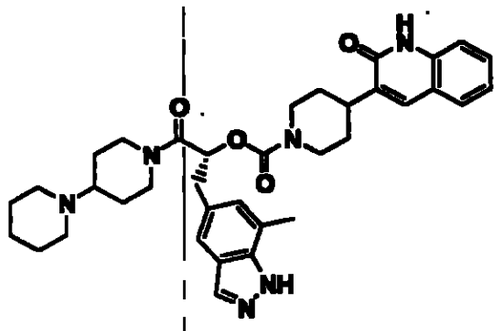
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (150 mg, 0.23 mmol) y clorohidrato 3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (89.5 mg, 1.50 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se le agregó diisopropiletilamina (0.16 ml, 0.90 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica para dar 102 mg (60%) como una película incolora. Espectro de masa: 755.53 $(MH)^+$.

Ejemplo 4

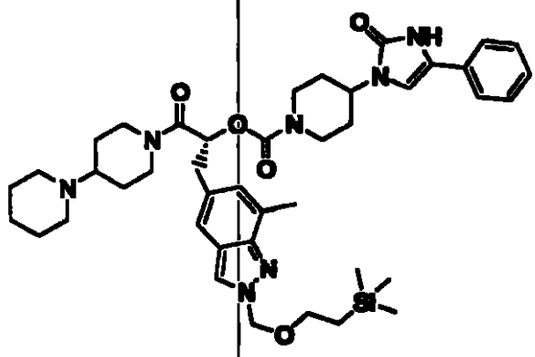
4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (102 mg, 0.14 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por

cromatografía de columna (5:95:1 metanol/diclorometano/trietilamina). El residuo se disolvió en metanol/diclorometano al 10% y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 56.4 mg (67%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.50-0.01 (m, 0.7H), 0.50-0.85 (m, 0.8H), 1.00-2.05 (m, 16H), 2.05-2.55 (m, 7H), 2.55-3.00 (m, 4H), 3.00-3.15 (m, 2H), 3.70-4.50 (m, 4H), 5.41 (m, 0.3H), 5.48 (dd, J=9.5, 6.1, 0.6H), 7.01 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.44-7.65 (m, 2H), 7.90 (m, 1H). Espectro de masa: 625.33 $(MH)^+$.

4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo

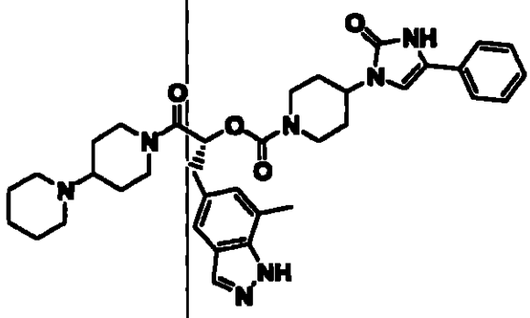


A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (150 mg, 0.23 mmol) y 4-fenil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (PCT Sol. Int. 1998, WO 9811128 A1) (82.2 mg, 1.50 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se agregó diisopropiletilamina (79 µL, 0.45 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica para dar 74

mg (43%) como una película incolora. Espectro de masa: 770.57 $(MH)^+$.

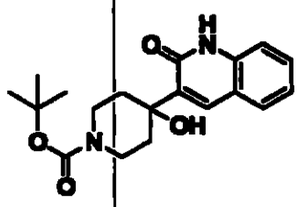
Ejemplo 5

4-(2-Oxo-4-fenil-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



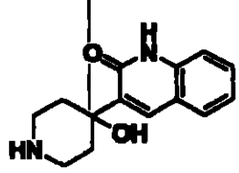
4-(2-Oxo-4-fenil-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (74 mg, 96.1 µmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (5:95:1 metanol/diclorometano/trietilamina). El residuo se disolvió en metanol/diclorometano al 10% y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 31.7 (52%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.50-0.10 (m, 0.7H), 0.50-0.90 (m, 1H), 1.05-1.55 (m, 12H), 1.55-2.60 (m, 16H), 2.73 (m, 0.8H), 2.85-3.19 (m, 2.6H), 3.30-3.60 (m, 1H), 3.65-4.18 (m, 3.4H), 4.26 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.25-5.57 (m, 1H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.10-7.60 (m, 7H), 7.84-7.97 (bs, 1H). Espectro de masa: 638.46 $(M-H)^-$.

ter-Butil 4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato



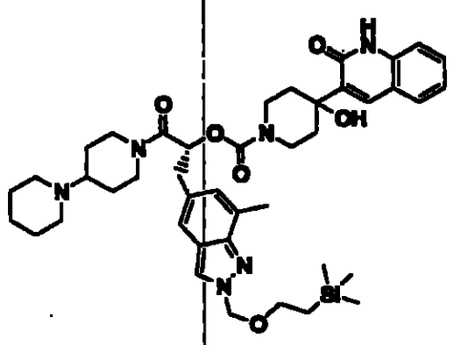
Un matraz se cargó con 3-bromoquinolin-2(1H)-ona (Sol. Pat. De E.U.A Publ. 2002, US 2002099208 A1; Payack, J.F. et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 1, 175.) (1.0 g, 4.46 mmol) e hidruro de sodio (118 mg, 4.91 mmol). Los sólidos se disolvieron en tetrahidrofurano (30 ml), se agitó durante 15 minutos, y se enfrió a -78°C. La solución se trató con ter-butilitio (1.7 M en pentano, 5.25 ml, 8.93 mmol) y se agitó durante 1 hora. A esto se le agregó N-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (889 mg, 1.0 equivalente). El baño en hielo se retiró y continuó la agitación durante 1 hora. La reacción se extinguió por adición de cloruro de amonio saturado. La reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El aceite resultante se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco el cual se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó al aire para dar 430 mg (28%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.48 (s, 9H), 1.57 (bs, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.69 (s, 1H). Espectro de masa: 367.35 $(MNa)^+$.

3-(4-Hidroxipiperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona



ter-Butil 4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato (300 mg, 0.87 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml). La reacción se agitó 30 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con diclorometano (2X) el cual se descartó. El acuoso se hizo básico con carbonato de potasio sólido. El sólido resultante se filtró para dar 145 mg (68%) como un polvo blanco. Espectro de masa: 245.35 $(MH)^+$.

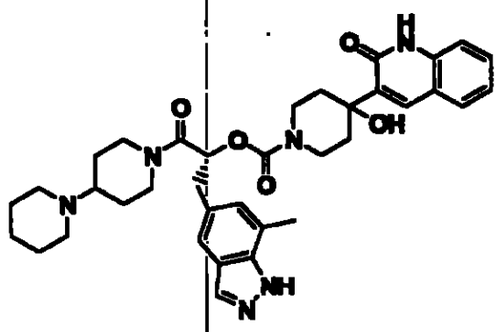
4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-il 4-nitrofenil carbonato (150 mg, 0.23 mmol) y 3-(4-hidroxipiperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (55 mg, 1.0 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se agregó diisopropiletilamina (79 µL, 0.45 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (3:97:1 metanol/diclorometano/trietilamina) para dar 90 mg (52%) como un sólido espumoso. Espectro de masa: 771.48 $(MH)^+$.

Ejemplo 6

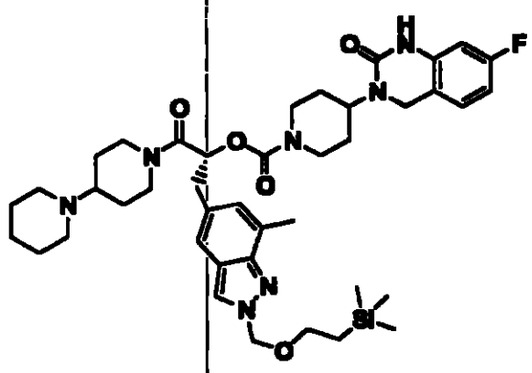
4-Hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-Hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (90 mg, 0.12 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (5:95:1 hasta 10:90:1 metanol/diclorometano/trietilamina). El residuo se disolvió en metanol/diclorometano al 10% y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 41 mg (55%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.40-0.00 (m, 0.6H), 0.50-0.95 (m, 0.7H), 1.10-2.75 (m, 21H), 2.83 (m, 0.7H), 3.02-3.65 (m, 6H), 3.68-4.35 (m, 3H), 4.37-4.57 (m, 1H), 5.40-5.65 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 1H), 7.87-8.03 (m, 1H). Espectro de masa: 641.61 $(MH)^+$.

4-(7-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-

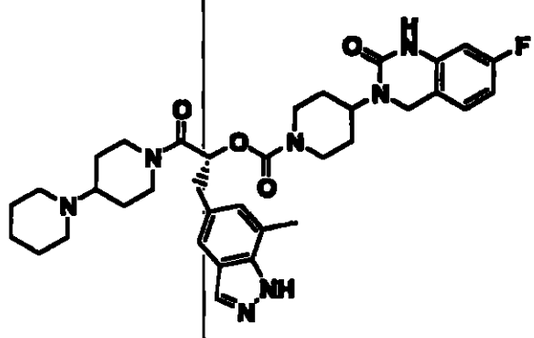
(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de 4-nitrofenil carbonato de (R)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (150 mg, 0.23 mmol) y 7-fluoro-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (56.2 mg, 1.0 equivalente) en dimetilformamida (1 ml) se le agregó diisopropiletilamina (79 µL, 0.45 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica (3:97:1 metanol/diclorometano/ trietilamina) para dar 93 mg (53%) como un sólido espumoso color marrón. Espectro de masa: 776.48 $(MH)^+$.

Ejemplo 7

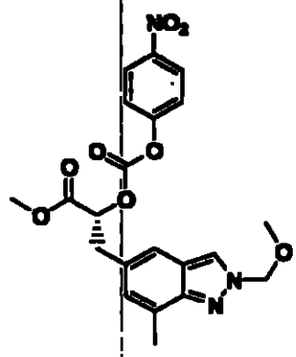
4-(7-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-

il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (93 mg, 0.12 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó por cromatografía de columna (5:95:1 hasta 10:90:1 metanol/diclorometano/trietilamina). El residuo se disolvió en metanol/diclorometano al 10% y se pasó a través de un tapón de alúmina básica para dar 41 mg (53%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.38-0.15 (m, 0.7H), 0.60-0.95 (m, 1H), 1.18-2.18 (m, 17H), 2.29 (m, 0.7H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.58-3.01 (m, 3.4H), 3.01-3.25 (m, 2.4H), 3.65-4.60 (m, 7H), 5.47 (m, 0.4H), 5.55 (dd, J=9.5, 6.1, 0.7 H), 6.51 (m, 0.8H), 6.62 (m, 0.8H), 6.90-7.20 (m, 2.2H), 7.45 (bs, 1.1H), 7.98 (bs, 1H). Espectro de masa: 648.64 $(MH)^+$.

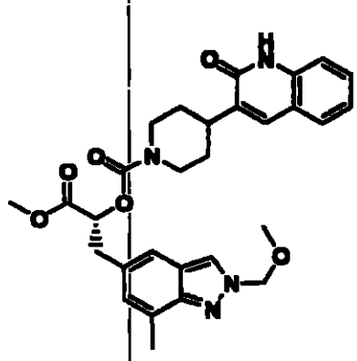
3-(2-(Metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-2-((4-nitrofenoxi)carboniloxi)propanoato de (R)-Metilo



A una solución de (R)-metil 2-hidroxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)propanoato (1.45 g, 5.21 mmol) y diisopropiletilamina (2.73 ml, 3.0 equivalente) en diclorometano (27 ml) a 0°C se agregó 4-nitrofenil-cloroformato (1.58 g, 1.5 equivalente) y N,N-dimetilaminopiridina (10 mg). El baño en hielo se retiró y

continuó la agitación durante 7 horas. La reacción se trató con una porción adicional de diisopropiletilamina (1.5 ml, 1.65 equivalente), 4-nitrofenil-cloroformato (1.6 g, 1.5 equivalente), y N,N-dimetilaminopiridina (10 mg) y se agitó durante la noche. La reacción se concentró, disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, luego bisulfato de potasio 1 M, luego bicarbonato de sodio saturado (5X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 6.0 g (cuantitativo) como un aceite café claro, el cual se usó inmediatamente sin purificación. Espectro de masa: 444.10 $(MH)^+$.

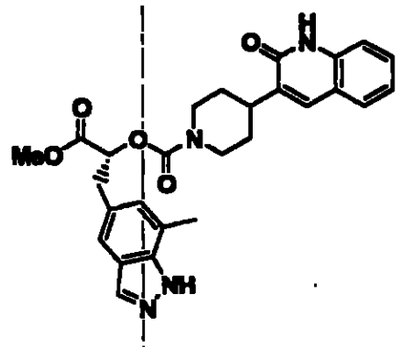
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-Metoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



Un matraz se cargó con (R)-metil 3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-2-((4-nitrofenoxi)carboniloxi) propanoato (2.31 g, 5.20 mmol), 3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (1.78 g, 1.5 equivalente), diisopropiletilamina (1.82 ml, 2.0 equivalente), y dimetilformamida (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y se concentró bajo vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua para dar una suspensión la cual se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo luego diclorometano. Los orgánicos se secaron sobre

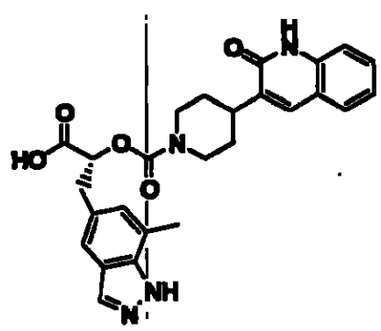
sulfato de magnesio y se concentraron. La columna cromatográfica (25% acetato de etilo/hexanos hasta 10% metanol/acetato de etilo) dio 2.40 g (86%) como un sólido espumoso amarillo brillante. Espectro de masa: 533.30 $(MH)^+$.

4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-metoxi-3-(2-(metoximetil)-7-metil-2H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo (1.20 g, 2.25 mmol) en metanol (20 ml) se le agregó cloruro de acetilo (0.40 ml, 5.62 mmol). La reacción se entibió a reflujo y se mantiene así durante 1 hora. La reacción se concentró por evaporación rotatoria bajo alto vacío y se purificó por columna cromatográfica (metanol/diclorometano al 5%) para dar 1.09 g (99%) como un sólido espumoso blanco. Espectro de masa: 489.29 $(MH)^+$.

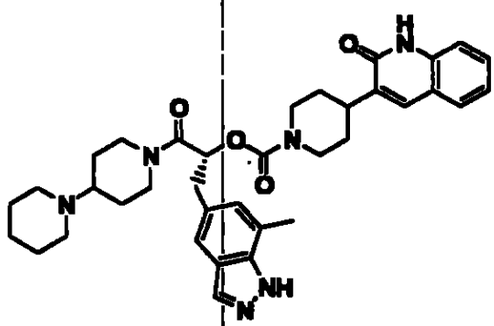
Ácido (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanóico



A una solución de 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-metoxi-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-il (1.20 g, 2.46 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C se agregó una solución previamente enfriada de monohidrato de hidróxido de litio (309 mg, 3.0 equivalente) en agua (10 ml). Después de 2 horas, la reacción se concentró bajo alto vacío (<25°C). El residuo resultante se disolvió en agua (20 ml), se enfrió a 0°C, y se acidificó a ca. pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. La suspensión se mantuvo a 0°C durante 1 hora, se filtró, y el sólido se lavó con agua fría. El sólido blanco resultante se secó al aire y luego se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 1.04 g (89%) como un sólido blanco. Espectro de masa: 475.30 $(MH)^+$.

Ejemplo 4

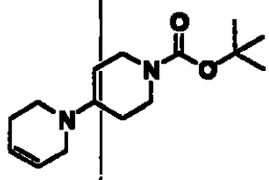
4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilat de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (500 mg, 1.05 mmol), diisopropiletilamina (0.37 ml, 2.11 mmol), y 4-piperidinopiperidina (355 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (4 ml) y diclorometano (4 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (576 mg, 1.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h, se

concentró, y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 93:7:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 600 mg (88%) como un polvo blanco. Espectro de masa: 625.56 $(MH)^+$.

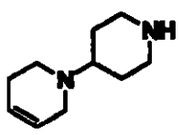
ter-Butil 4-(5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-carboxilato



Éster ter-butilo del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (797 mg, 4 mmol), 1,2,3,6-tetrahidropiridina (349 mg, 4.2 mmol), cianoborohidruro de sodio (126 mg, 2 mmol), cloruro de zinc (410 mg, 3.2 mmol), y metanol anhidro (20 ml) se mezclaron juntos y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó de la mezcla y el residuo dividió entre 1 N hidróxido de sodio y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por la cromatografía de columna instantánea (1:1 hexanos/acetato de etilo hasta acetato de etilo hasta 1:3 metanol/acetato de etilo) para dar 800 mg (75%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.75-5.70 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 11H).

1-(Piperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

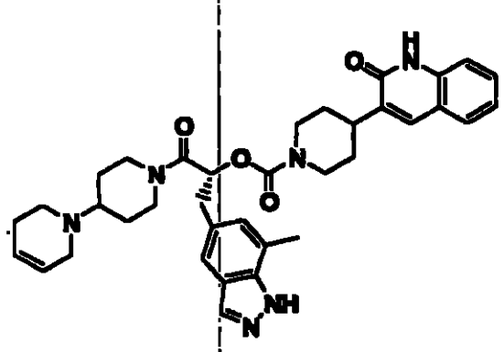


ter-Butil 4-(5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-

carboxilato (800 mg,3 mmol) se disolvió en diclorometano (54 ml). A esto se le agregó ácido trifluoroacético (7.9 ml) y trietil silano (1.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se retiró de la mezcla en vacío. El residuo se disolvió en bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y se agitó durante 30 minutos. Hidróxido de sodio (50 ml, 50% en agua) se le agregó a la solución el cual luego se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó para dar 370 mg (74%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5.74-5.70 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H).

Ejemplo 8

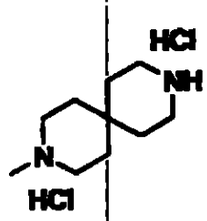
4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-(5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y 1-(piperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (75.7 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (0.50 ml) y diclorometano (0.50 ml) a 0°C se

le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 35.9 mg (53%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ -0.35-0.15 (m, 0.7H), 0.60-0.93 (m, 1H), 1.15-2.20 (m, 11H), 2.30-3.25 (m, 11H), 3.75-4.58 (m, 4H), 5.35-5.75 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.53-7.73 (m, 2H), 7.90-8.01 (m, 1H). Espectro de masa: 623.33 $(MH)^+$.

Diclorohidrato de 3-metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano

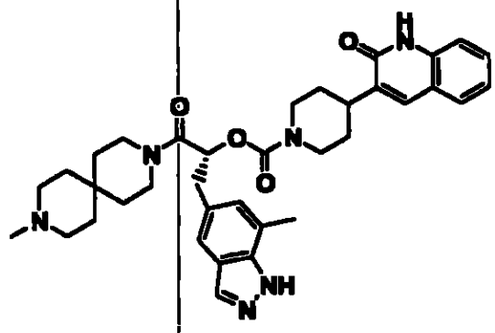


3-Bencil-9-metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano

(Rice, LM. et aL J. Heterocyclic Chem. 1964, 1,3, 125.) (1.2 g, 4.65 mmol) se disolvió en etanol (20 ml). A esta solución se le agregó ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 3 ml) y paladio (10% en carbón vegetal, 500 mg). La reacción se agitó en agitador Parr durante la noche bajo 60 psi (42.18 kg/cm^2) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró y el residuo se trató con una mezcla de acetato de etilo y hexanos, para rendimiento 670 mg (60%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 1.68-1.72 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 6H), 3.38 (m, 2H). Espectro de masa: 169.12 $(MH)^+$.

Ejemplo 9

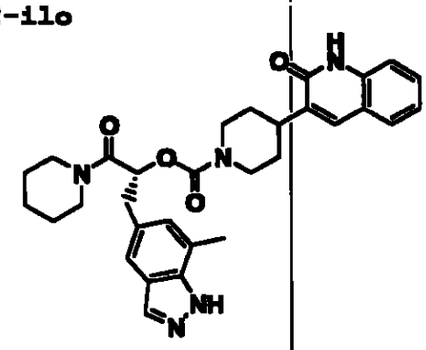
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(9-metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-il)propan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y diclorohidrato de 3-metil-3,9-diaza-espiro[5.5]undecano (65.2 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (0.50 ml) y diclorometano (0.50 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 52 mg (77%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.12-0.55 (m, 1H), 0.85 -1.70 (m, 11H), 1.85 (m, 2H), 2.05-2.42 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.73-3.30 (m, 8H), 3.65 (bs, 1H), 4.00-4.43 (m, 2H), 5.46 (dd, J=7.6, 7.6, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.50 (bs, 0.5 H), 7.58 (m, 1H), 7.65 (bs, 0.5 H), 7.96 (s, 1H). Espectro de masa: 625.33 $(MH)^+$.

Ejemplo 10

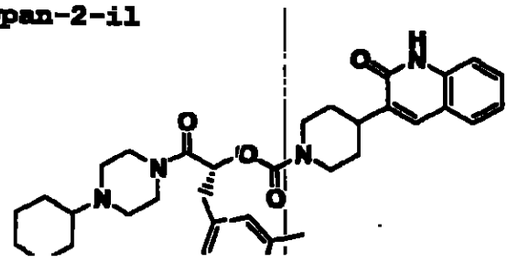
4-(2-oxo-1,2-Dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y piperidina (21 µL, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (0.5 ml) y diclorometano (0.5 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 55 mg (93%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.75-1.70 (m, 9H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.72-3.04 (m, 3H), 3.11 (m, 4H), 3.19-3.58 (m, 4H), 3.98-4.49 (m, 2H), 5.47 (dd, J=7.3, 7.3, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (m, 2.5H), 7.58 (d, J=7.3, 1H), 7.65 (bs, 0.5H), 7.96 (s, 1H). Espectro de masa: 542.29 $(MH)^+$.

Ejemplo 11

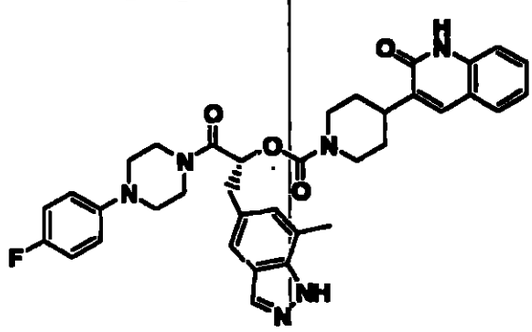
4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-il



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y 1-ciclohexilpiperazina (35.5 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (0.50 ml) y diclorometano (0.50 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 62.3 mg (92%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 0.75-2.10 (m, 20H), 2.29 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.77-3.41 (m, 9H), 3.73 (m, 1H), 4.04-4.49 (m, 2H), 5.52 (dd, J=8.2, 7.3, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 7.33 (d, J=7.9, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.53-7.76 (m, 2H), 8.01 (s, 1H). Espectro de masa: 625.33 $(MH)^+$.

Ejemplo 12

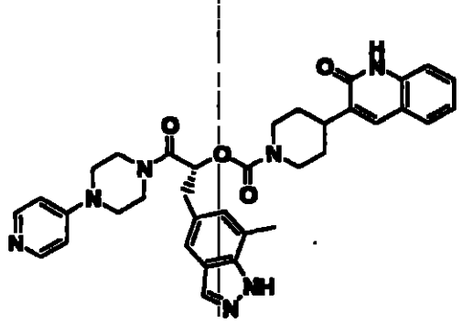
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y N-(4-fluorofenil)piperazina (38.0 mg, 2.0 equivalente) en dimetil formamida (0.50 ml) y diclorometano (0.50 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 71.2 mg (cuant.) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 1.25-1.75 (m,2H), 1.75-2.25 (m, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.75-3.30 (m, 13H), 3.48 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 4.05-4.50 (m, 2H), 5.55 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.21 (dd, J=7.9, 7.3, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (dd, J=7.9, 7.3, 1H), 7.51 (m, 1.5H), 7.61 (d, J=7.6, 1H), 7.67 (bs, 0.5H), 8.00 (s, 1H). Espectro de masa: 637.28 $(MH)^+$.

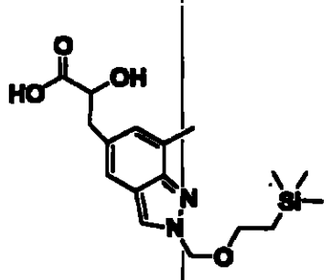
Ejemplo 13

4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de ácido (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-2-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)propanoico (50 mg, 0.11 mmol), diisopropiletilamina (37 µL, 0.21 mmol), y 1-(4-piridil)piperazina (34.4 mg, 2.0 equivalente) en dimetilformamida (0.50 ml) y diclorometano (0.50 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (57.6 mg, 0.11 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 4 h, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna (95:5:1 hasta 90:10:1 diclorometano/metanol/trietilamina). El residuo resultante se disolvió en 5% metanol/diclorometano y se pasó a través de una columna de alúmina básica para dar 53.8 mg (80%) como un polvo blanco. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 500 MHz) δ 1.25-2.00 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.67 (bs, 1H), 2.80-3.31 (m, 7H), 3.35-3.83 (m, 5H), 4.05-4.49 (m, 2H), 5.52 (dd, J=7.6, 7.3, 1H), 6.64 (bs, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J=7.0, 7.0, 1H), 7.32 (d, J=8.2, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.52 (m, 1.5H), 7.62 (d, J=7.0, 1H), 7.69 (bs, 0.5H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (m, 2H). Espectro de masa: 620.28 $(MH)^+$.

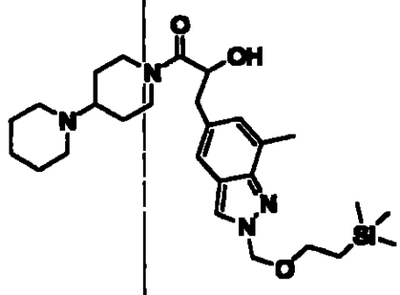
Ácido (±)2-Hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoico



Una botella Parr se cargó con benzoato de 1-metoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxoprop-2-en-2-ilo (1.0 g, 2.14 mmol), metanol (15 ml), y paladio (10% en carbón vegetal, 100 mg). El agitador Parr se presurizó hasta 60 psi (42.48 kg/cm^2) de hidrógeno y se agitó durante 6 horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El residuo

resultante se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (8 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esto se le agregó una solución de monohidrato hidróxido de litio (358 mg, 8.54 mmol) en agua (8 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se disolvió en agua, se enfrió hasta 0°C, y acidificó con 1 M ácido clorhídrico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2X). Los orgánicos se lavaron con un mímino de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. La cromatografía en columna (5% hasta 10% metanol/diclorometano) dio 340 mg (45%) como un aceite incoloro. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ -0.04 (s, 9H), 0.93 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.46 (bs, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H). Espectro de masa: 351.36 $(MH)^+$.

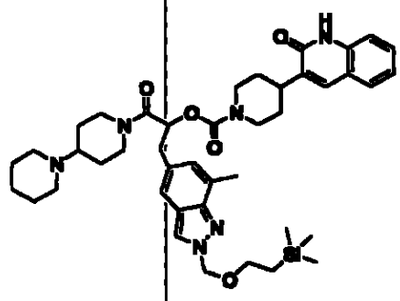
(±)-2-Hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona



A una solución de ácido (±)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoico (100 mg, 0.29 mmol), 4-piperidinopiperidina (96.0 mg, 2.0 equivalente), y diisopropiletilamina (0.10 ml, 0.57 mmol) en diclorometano (3.6 ml) a 0°C se le agregó PyBOP® (156 mg, 0.30 mmol) en 2 porciones. La reacción

se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La cromatografía en columna (4% hasta 10% metanol/diclorometano) dio 130 mg (91 %) como un aceite. Espectro de masa: 501.36 $(MH)^+$.

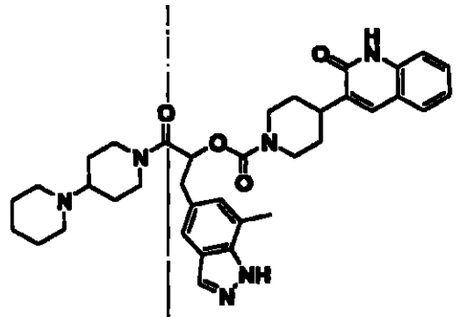
4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



A una solución de (±)-2-hidroxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (130 mg, 0.26 mmol) y diisopropiletilamina (91 µL, 0.52 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0°C se le agregó 4-nitrofenil-cloroformato (57.6 mg, 1.10 equivalente). El baño de hielo se retiró y se continuó agitando durante 4 horas. La reacción se trató con una solución de 3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (88.9 mg, 1.50 equivalente) y diisopropiletilamina (91 µL, 0.52 mmol) en dimetilformamida (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vació en agua/diclorometano. La mezcla se extrajo con diclorometano (2X) la cual se lavó con bicarbonato de sodio saturado, luego agua (2X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. La cromatografía en columna (5% hasta 20% metanol/diclorometano) dio 112 mg (57%) como un aceite.

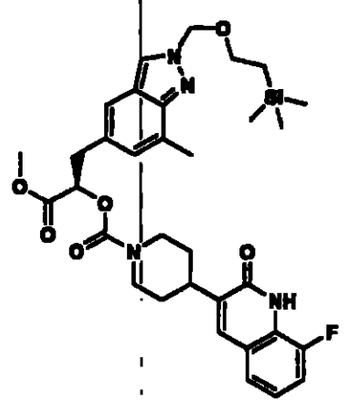
Ejemplo 14

4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



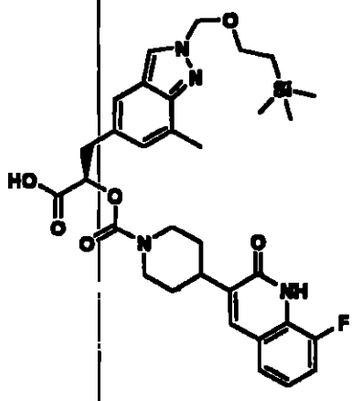
4-(2-Oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-il (112 mg, 0.15 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (50% en diclorometano, 6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (5% metanol/diclorometano hasta 7:93:1 metanol/diclorometano/33% trimetilamina en etanol) dio 89.6 mg (97%) como un sólido blanco. Espectro de masa: 755.37 $(MH)^+$.

4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-Metoxi-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo



El 3-(4-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)-2-((4-nitrofenoxi)carboniloxi)propanoato de (R)-metilo (75 mg, 0.24 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (6 ml). N,N-Diisopropiletilamina (1.5 ml, 8.6 mmol) se le agregó a la mezcla seguido por clorohidrato de 8-fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (75 mg, 0.27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó sucesivamente con agua (2X), 1 N ácido clorhídrico, y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido blanco en 82% de rendimiento y usado sin purificación adicional. Espectro de masa: 637.2 $(MH)^+$.

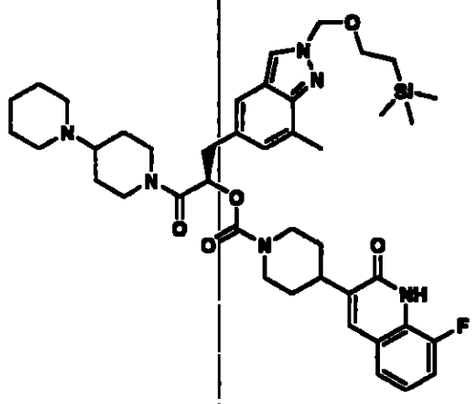
Ácido (R)-2-(4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoico



4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-metoxi-3-(4-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)-1-oxopropan-2-ilo (120 mg, 0.19 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). Se le agregó agua (2 ml) a la mezcla seguido por monohidrato de hidróxido de litio (25

mg, 0.60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se extinguió por la adición de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2X). Los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El compuesto del título se obtiene sin purificación adicional como un sólido blanco en 95% de rendimiento. Espectro de masa: 621.1 $(M-H)^-$.

4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo

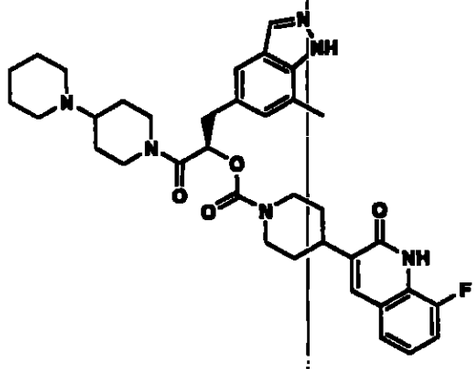


Se disolvió ácido (R)-2-(4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboniloxi)-3-(7-metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)propanoico (105 mg, 0.17 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se le agregó N,N-diisopropiletilamina (100 µL, 0.57 mmol) a la mezcla seguido por tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (65 mg, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le agregó 4-piperidinpiperidina (41 mg, 0.22 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó

sucesivamente con agua (3X), y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El compuesto del título se obtiene sin purificación adicional como un sólido blanco en 96% de rendimiento. Espectro de masa: 773.3 $(MH)^+$.

Ejemplo 15

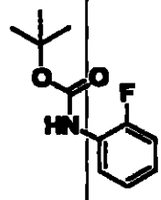
4-(8-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo



4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-Metil-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo (122 mg, 0.16 mmol) se disolvió en acetato de etilo (2 ml). Ácido clorhídrico (4 N en dioxano, 3.0 ml) se le agregó a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó por CLAR preparativa. Los solventes orgánicos se retiraron de las fracciones del producto. La solución restante se hizo básica con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron en vacío. El compuesto del título se obtiene

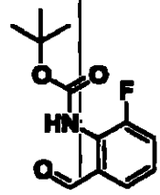
como un sólido blanquecino con un 59% de rendimiento. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6): δ 13.03 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (dd,J=10.81, 8.09, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (d, J= 12.51, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (m, 10H), 0.78-0.26 (m, 1H). Espectro de masa: 643.3425 $(MH)^+$.

ter-Butil 2-fluorofenilcarbamato



A una solución de di-ter-butildicarbonato (90.4 g, 414 mmol) en tetrahidrofurano (414 ml) se le agregó 2-fluorobenzenamina (40.0 ml, 414 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió, se concentró, se disolvió en pentano, se lavó, en orden, con 1 N bisulfato de potasio (2X), agua, 20% hidróxido de potasio, y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite café claro el cual se secó bajo alto vacío para dar 83.7 g (96%) como un aceite café claro el cual se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.52 (s, 9H), 6.68 (bs, 1H), 6.85-7.20 (m, 3H), 8.07 (dd,J=8.1, 8.1 Hz, 1H). Espectro de masa: 234.18 $(MNa)^+$.

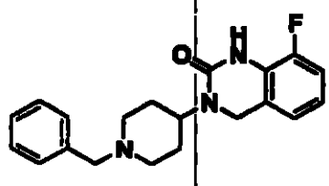
ter- Butil 2-fluoro-6-formilfenilcarbamato



Se concentra ter-Butil 2-fluorofenilcarbamato (42.7 g, 202 mmol) a partir de tolueno en vacío (3X) para remover

cualquier rastro de agua. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (600 ml), y se enfrió hasta -78°C. A esto se le agregó gota a gota ter-butilitio (1.7 M en pentano, 285 ml, 485 mmol). Después de que la adición se completó, la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. La solución se entibió gradualmente a -20°C antes de volverse a enfriar a -78°C. A esto se le agregó dimetilformamida (46.9 ml, 606 mmol). La reacción se entibió gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vació en un embudo separador que contiene éter dietílico y agua. Los orgánicos se lavaron con agua (3X) y se concentraron. Los acuosos combinados lavados se neutralizaron con 1 M bisulfato de potasio y se extrajeron con éter dietílico. Las capas etéreas se combinaron con los otros orgánicos, se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para dar 48.1 g (100%) como un aceite amarillo el cual se usó sin purificación adicional. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.50 (s, 9H), 7.27 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 9.99 (d, J=1.2 Hz, 1H). Espectro de masa: 262.16 $(MNa)^+$.

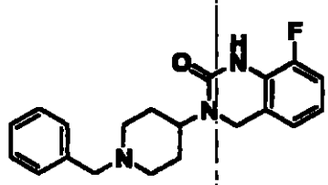
ter-Butil 2-((1-bencilpiperidin-4-ilamino)metil)-6-fluorofenilcarbamato



A una solución de ter-butil 2-fluoro-6-formilfenilcarbamato (48.0 g, 201 mmol) en etanol (100 ml) se le agregó 4-amino-1-bencilpiperidina (41.0 ml, 201 mmol). La solución se concentró en vacío, y luego se retiró agua disolviendo 2 veces el residuo en tolueno y concentrándose

la solución en vacío. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con borohidruro de sodio (3.80 g, 100 mmol). El baño de hielo se retiró y se agitó continuamente durante la noche. La reacción se trató con etanol (250 ml), una porción adicional de borohidruro de sodio (2.00 g, 53 mmol), y una porción adicional de 4-amino-1-bencilpiperidina (2.0 ml, 9.8 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0°C, se extinguió por adición de cloruro de amonio saturado, se filtro para remover los sólidos, y se concentró para remover la mayoría (pero no todo) del tetrahidrofurano. La reacción se extrajo con éter dietílico (2X). La capa etérea se lavó con agua (3X), luego salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar 83 g (100%) como un aceite amarillo viscoso que es lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa. Espectro de masa: 414.51 $(MH)^+$.

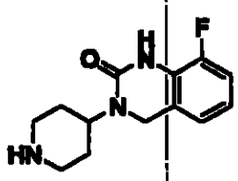
3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-8-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona



ter-Butil 2-((1-bencilpiperidin-4-ilamino)metil)-6-fluorofenilcarbamato (83.0 g, 201 mmol) se disolvió en piridina (600 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se concentró, se trituró con éter dietílico caliente y se colocó en un congelador durante la noche. El sólido resultante se filtró para dar 68.1 g (64%) como un sólido blanco. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.68 (m,2H), 1.86 (dddd, J=11.9, 11.9, 11.9, 3.4 Hz, 2H), 2.14 (dd, J=I1.6, 10.1 Hz,

2H), 2.98 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.34-4.44 (m, 3H), 6.71 (bs, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 6.94 (dd, J=9.2, 9.2 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H). Espectro de masa: 340.30 $(MH)^+$.

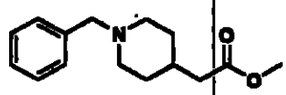
8-Fluoro-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona



A una solución de 3-(1-bencilpiperidin-4-il)-8-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (2.50 g, 7.37 mmol) en ácido acético (50 ml) bajo nitrógeno, se le agregó paladio (10% en carbón vegetal, 300 mg). El agitador Parr se presurizó hasta 50 psi (35.15 kg/cm^2) y se agitó durante 2 días. El matraz se llenó de nitrógeno, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y volvió a concentrar para dar un aceite café claro el cual se solidificó durante el reposo. El residuo se disolvió en 1 N ácido clorhídrico, y se concentró en vacío, manteniendo la temperatura a 40°C. El aceite resultante se disolvió en metanol, se concentró y se secó en alto vacío para dar 2.19 g (cuantitativo) de la sal de clorohidrato como un sólido blanquecino.

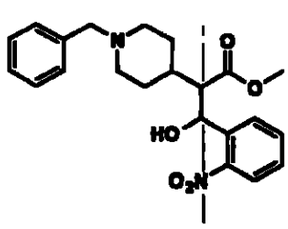
La generación de la base libre: la sal de clorohidrato (15.1 g, 52.8 mmol) se suspendió en 2 N hidróxido de sodio (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. El sólido restante se filtró, se lavó con agua (0°C, 2X 50 ml), luego con éter dietílico anhidro (100 ml). El sólido resultante se secó bajo alto vacío durante la noche para dar 12.5 g (95%). ^1H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 1.71 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.77 (bs, 1H), 6.81-6.89 (m, 2H), 6.95 (m, 1H). Espectro de masa: 250.22 $(MH)^+$.

Metil 2-(1-bencilpiperidin-4-il)acetato



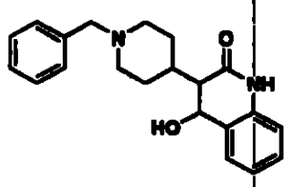
Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 10.55 g, 264 mmol) se lavó con hexanos luego se suspendió en N,N-dimetilformamida (200 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Trimetil fosfonoacetato (38.0 ml, 249 mmol) se le agregó a la mezcla gota a gota. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. El 1-Bencil-4-piperidona (40.0 ml, 220 mmol) se le agregó a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se entibió a temperatura ambiente y mantuvo con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (500 ml), se lavó con agua (2X), luego salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en metanol (220 ml). El oxido de platino (IV) (600 mg, 2.64 mmol) se le agregó a la mezcla. El recipiente de reacción se colocó en un aparato Parr, se cargó con 40 psi (28.12 kg/cm_2) de hidrógeno gas, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato, se filtró a través de celite, y se concentró. El residuo se pasó a través de una columna corta de gel de sílice eluído con acetato de etilo. Las fracciones se concentraron en vacío. El compuesto del título se obtuvo como una aceite ámbar en 90% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.16 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.83 (d, J=11.71, 2H), 2.20 (d, J=6.95, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.38-1.25 (m, 2H). Espectro de masa: 249.3 $(MH)^+$.

Metil 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoato



Diisopropilamina (3.50 ml, 24.9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C. Butilitio (2.5 M en pentano, 9.8 ml, 24.5 mmol) se le agregó a la mezcla gota a gota, y la reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos. Una solución de metil 2-(1-bencilpiperidin-4-il)acetato (5.50 g, 22.2 mmol) en THF (8 ml) luego se agregó a la mezcla gota a gota durante 20 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. Una solución de 2-nitrobenzaldehído (3.70 g, 24.5 mmol) en THF (5 ml) luego se agregó a la mezcla gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y se extinguió por la adición de cloruro de amonio saturado acuoso. La mezcla resultante se entibió hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo (2X). Los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado en 89% de rendimiento como una espuma amarilla. Espectro de masa: 399.3 $(MH)^+$.

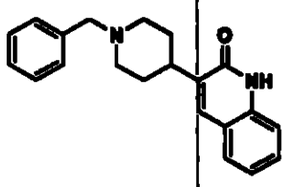
3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-3,4-dihidroquiolin-2(1H)-ona



Metil 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)propanoato (950 mg, 2.4 mmol) se disolvió en ácido acético (20 ml). Hierro (0) (1.0 g, 17.7 mmol) se le agregó a la mezcla. La reacción se calentó a 85°C y se mantuvo con

agitación durante 1.5 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). El líquido se decantó nuevamente de los sólidos. La solución acuosa se concentró en vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso. Celite se le agregó a la suspensión resultante para crear una mezcla espesa la cual se volvió a filtrar. Las capas filtradas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron en vacío. El compuesto del título se obtiene sin purificación adicional como un aceite amarillo en 69% de rendimiento. Espectro de masa: 335.3 $(MH)^+$.

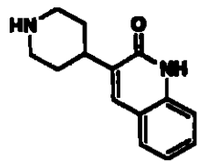
3-(1-Bencilpiperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona



3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (550 mg, 1.6 mmol) se suspendieron en benceno (10 ml). Monohidrato de ácido p-toluensulfónico (370 mg, 1.9 mmol) se le agregó a la mezcla. La reacción se calentó a reflujo y se mantiene así durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo resultante se disolvió en 10% etanol/diclorometano (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2X). La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido el cual se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó en vacío. El compuesto del título se obtiene como un sólido completamente blanco en 63% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz,

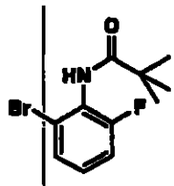
DMSO-d6): δ 11.72 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J=6.95, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14 (t, J=7.50, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.92 (d, J= 11.34, 2H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.04 (t, J= 10.61, 2H), 1.78 (d, J= 12.08, 2H), 1.71-1.47 (m, 2H). Espectro de masa: 319.3 $(MH)^+$.

3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona



3-(1-Bencilpiperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona (1.72 g, 5.40 mmol) se suspendió en metanol (70 ml). Una cantidad catalítica de hidróxido de paladio (20% en carbono) se le agregó a la mezcla. El recipiente de reacción se colocó en un aparato Parr y se cargó con 55 psi (38.665 Kg/cm^2) de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se retiró del aparato y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco en 90% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.65 (s, 1H), 7.64 (d, J= 10.61, 1H), 7.41 (t, J= 7.50, 1H), 7.26 (d, J= 8.05, 1H), 7.13 (t, J= 7.32, 1H), 3.02 (d, J= 11.71, 2H), 2.82 (t, J= 11.89, 2H), 2.58 (t, J= 11.71, 2H), 1.73 (t, J= 11.71, 2H), 1.42 (m, 2H). Espectro de masa: 229.4 $(MH)^+$.

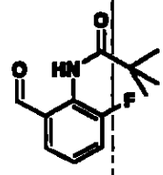
N-(2-Bromo-6-fluorofenil)pivalamida



2-Bromo-6-fluoroanilina (8.2 g, 43.2 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y se trató con cloruro de pivaloilo (7.0 ml, 57.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío

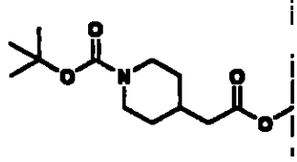
y se trató con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó 1 N ácido clorhídrico (2X), luego salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se trituró con hexanos para dar un sólido el cual se filtró, se lavó con hexanos, y se secó en vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco en 76% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.31 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.98 (bs, 1H), 1.34 (s,9H). Espectro de masa: 274.1 (MH), 276.1 $(MNa)^+$.

N-(2-Fluoro-6-formilfenil)pivalamida



N-(2-Bromo-6-fluorofenil)pivalamida (7.0 g, 25.5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C, y se trató con butilitio (2 M en ciclohexano, 31.0 ml, 62.0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C durante 30 minutos. Una solución de N,N-dimetilformamida (10.0 ml, 129 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se mantuvo a -78°C durante 30 minutos y se extinguió por la adición de cloruro de amonio acuoso. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado como un sólido blanco en 80% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.93 (d, J=1.83, 1H), 9.14 (bs, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). Espectro de masa: 224.2 $(MH)^+$.

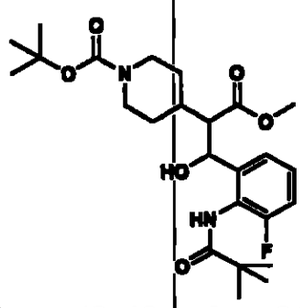
ter-Butil 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato



Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 4.8 g, 120 mmol) se lavó con hexanos y luego se suspendió en N,N-dimetilformamida (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Trimetil fosfonoacetato (17.0 ml, 111 mmol) se le agregó a la mezcla gota a gota. La reacción se mantuvo a 0°C durante 45 minutos. Una solución de N-ter-butoxicarbonil-4-piperidona (18.5 g, 92.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se le agregó a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 1 hora y luego se entibio hasta temperatura ambiente donde este se mantuvo durante 1 hora. La reacción se extinguió con 1 N ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X), luego salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 1:1 acetato de etilo/metanol (60 ml). Una cantidad catalítica de paladio (10% en carbón vegetal) se le agregó a la mezcla. El recipiente de reacción se colocó en un aparato Parr, se cargó con 55 psi (38.665 kg/cm^2) de hidrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se retiró del aparato Parr y se filtró. El filtrado se concentró en vacío para dar el compuesto del título como un aceite levemente coloreado en 94% de rendimiento. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.04 (d, J= 10.25, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.68 (t, J= 14.44, 2H), 2.21 (d,

J=6.95, 2H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.64 (d, J= 13.54, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.25-1.03 (m, 2H).

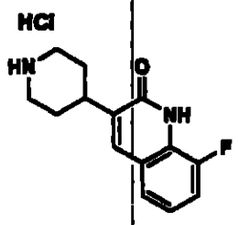
4-(1-(3-fluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



Diisopropilamina (3.40 ml, 24.2 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C. Butilitio (2 M en ciclohexano, 12.2 ml, 24.4 mmol) se le agregó gota a gota a la reacción. La mezcla se mantuvo a -78°C con agitación y se mantuvo durante 20 minutos. Una solución de 4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5.20 g, 20.2 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se le agregó a la mezcla gota a gota. La mezcla se mantuvo a -78°C con agitación y se mantuvo durante 45 minutos. En un matraz separador, hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 970 mg, 24.3 mmol) se lavó con hexanos luego se suspendió en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Una solución de N-(2-Fluoro-6-formilfenil)pivalamida (4.50 g, 20.2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le agregó a la mezcla gota a gota. La mezcla se mantuvo a 0°C con agitación, y se mantuvo durante 1 hora. La mezcla de aldehído preparada arriba se agregó a la mezcla de éster gota a gota durante 1.25 hora. La mezcla se mantuvo a -78°C con agitación y se mantuvo durante 1 hora. La reacción se extinguió cloruro de amonio acuoso, se entibió hasta temperatura ambiente, y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo acetato de etilo (2X) y la fase acuosa se desecho. El material se secó

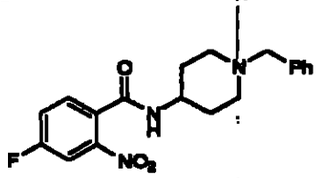
(sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para secarse. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título como una espuma blanca en 81% de rendimiento. Espectro de masa: 381.2 $(M-C_4H_8O_2+H)^+$

Clorohidrato de 8-Fluoro-3-(piperidin-4-il)quinolin-2(1H)-ona



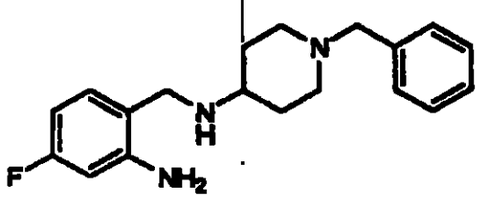
El ter-Butil 4-(1-(3-fluoro-2-pivalamidofenil)-1-hidroxi-3-metoxi-3-oxopropan-2-il)piperidin-1-carboxilato (7.86 g, 16.4 mmol) se disolvió en metanol (20 ml). Agua (45 ml) se le agregó a la mezcla seguido por ácido clorhídrico concentrado (15 ml, 183 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se mantuvo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se volvió a disolver en etanol (50 ml), y se concentró en vacío. El residuo se cristalizó de etanol. Los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con etanol frío, y se secaron en vacío. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco en 83% de rendimiento. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (d, J= 7.63, 1H), 7.36 (dd, J=10.22, 8.09, 1H), 7.21-7.11 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.14-2.94 (m, 3H), 2.02 (d,J= 13.43, 2H), 1.88-1.71 (m,2H). Espectro de masa: 247.2 $(MH)^+$.

N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-fluoro-2-nitrobenzamida



En un horno se secó el matraz cargado con ácido 4-fluoro-2-nitrobenzoico (7.87 g, 42.5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6.32 g, 46.8 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8.96 g, 46.7 mmol) y acetato de etilo (150 ml), seguido por la adición rápida gota a gota de trietilamina (11.8 ml, 84.7 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión blanca resultante se agitó durante 3 horas. La reacción se vació en 1:1 agua/acetato de etilo (400 ml). Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró en vacío para dar un sólido durante el reposo durante la noche. La trituración y lavado con acetato de etilo (2 x 6 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (9.87 g, 71 % de rendimiento). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.74 (dd, J=6.4, 2.0, 1H), 7.50 (dd, J=6.8, 4.0, 1H), 7.43-7.22 (m, 6H), 5.71 (d, J=6.4, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H). Espectro de masa: 358.49 (MH+).

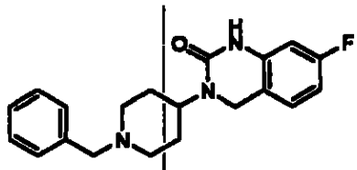
N-(2-amino-4-fluorobencil)-1-bencilpiperidin-4-amina



A una solución de hidruro litio aluminio (4.01 g,

105.7 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (40 ml) a reflujo se le agregó N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-fluoro-2-nitrobenzamida (9.87 g, 30.2 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (125 ml) gota a gota bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se extinguió cuidadosamente con agua helada (10 ml), hidróxido de sodio (50% en agua, 50 ml), y se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron en vacío para proporcionar el compuesto del título (8.64 g, 100% de rendimiento) como un aceite amarillo, que fue lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa. ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.52-7.40 (m, 5H), 7.28-7.18 (m, 1H), 6.53 (dd, J=11.2, 2.4, 1H), 6.48-6.38 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.68-3.46 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.16-1.93 (m, 2H). Espectro de masa: 314.21 (MH^+).

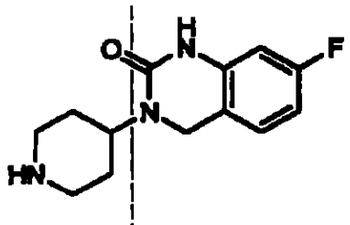
3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona



El 1,1'-carbonildiimidazol (6.92 g, 42.7 mmol) se le agregó a una solución de N-(2-amino-4-fluorobencil)-1-bencilpiperidin-4-amina (8.64 g, 30.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a 0°C en una porción. Después de 5 minutos, la mezcla se entibió

hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se dividió entre agua/éter dietílico (200 ml/200 ml). Después de la separación, la solución acuosa se extrajo con éter dietílico (200 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró en vacío para proporcionar un sólido amarillo claro el cual se trituró con éter dietílico (3 x 10 ml) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.41g, 36% de rendimiento). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40-7.18 (m, 5H), 6.92-6.82 (m, 1H), 6.75 (dd, J=8.2, 2.6, 1H), 6.66 (dd, J=8.8, 4.8, 1H), 4.48-4.34 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.98 (d, J=11.2, 2H), 2.37-2.12 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.67 (d, J=11.2, 2H); Espectro de masa.: 340.03 (MH^+).

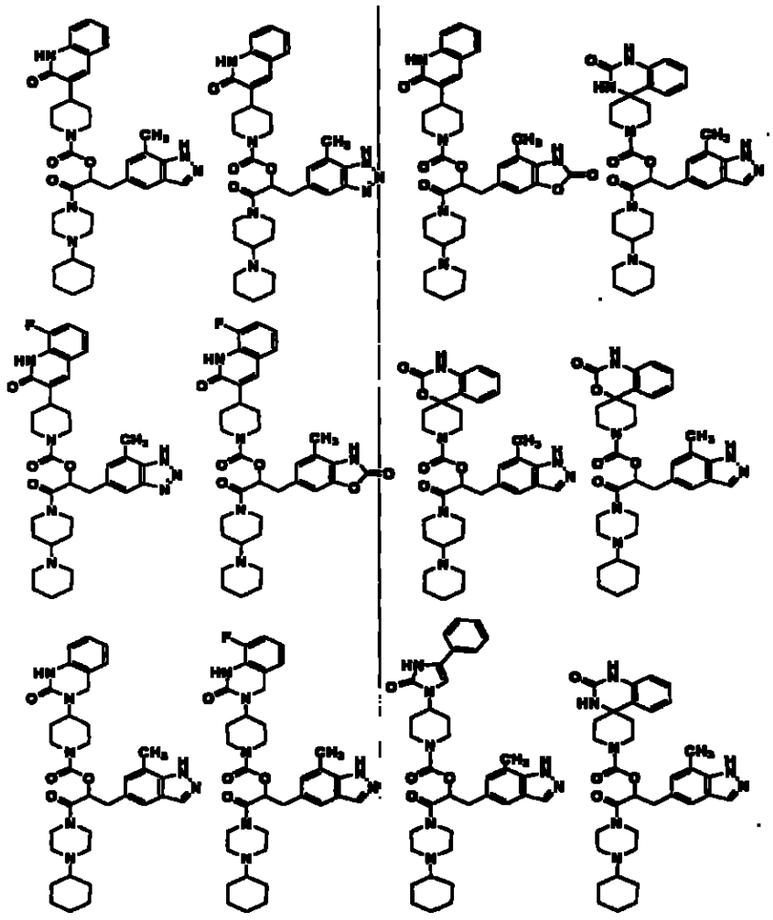
7-Fluoro-3-(piperidin-4-il)-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona

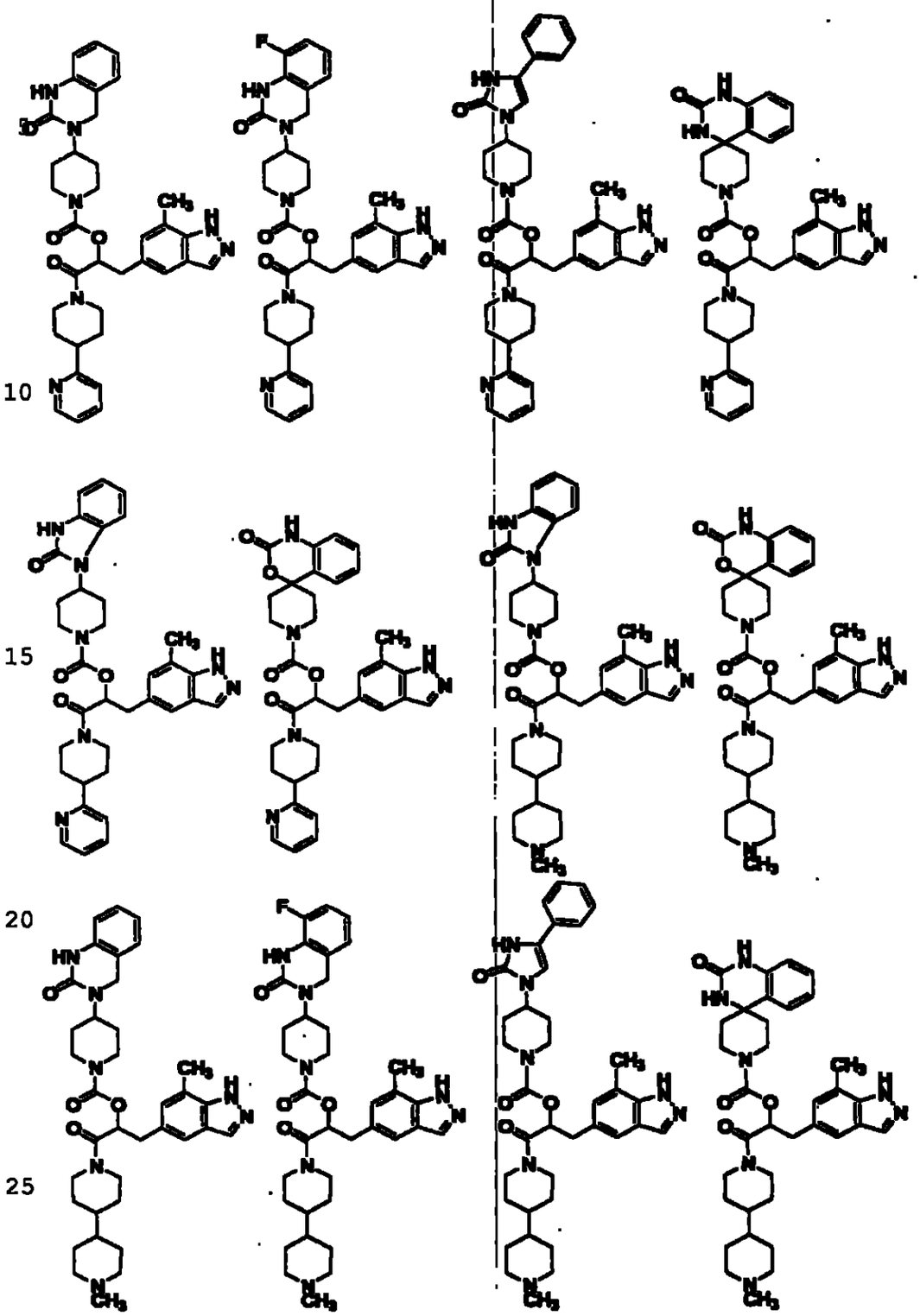


El 3-(1-Bencilpiperidin-4-il)-7-fluoro-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (1.32 g, 3.89 mmol) se disolvieron en etanol (100 ml) a temperatura ambiente. A esto se le agregó paladio (10% en carbón vegetal, 130 mg). La mezcla resultante se agitó bajo

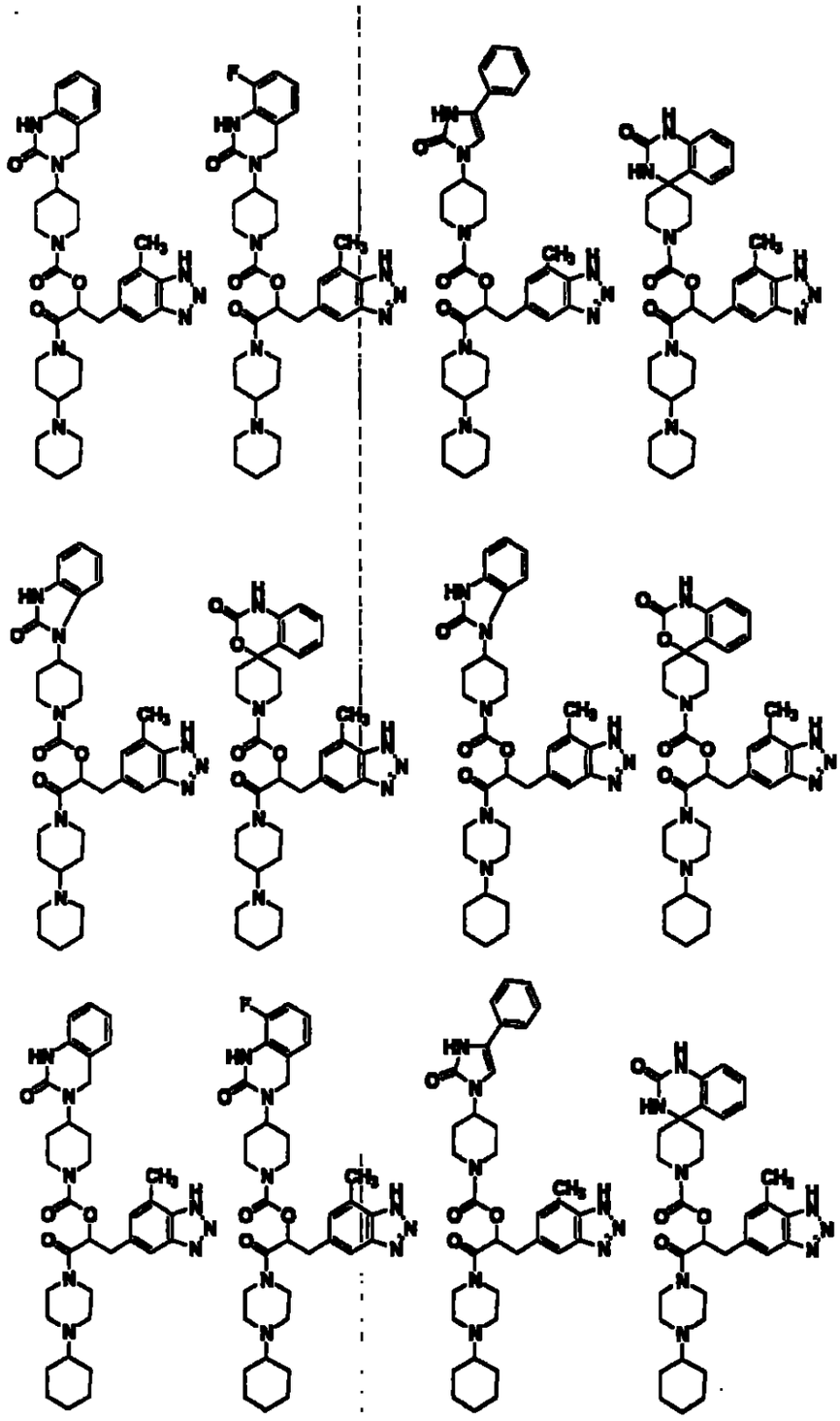
un globo de hidrógeno durante 4 días. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se eluyó con etanol (50 ml), y se concentró en vacío para proporcionar un residuo amarillo. Durante la adición de éter dietílico (20 ml), un sólido se precipitó de la solución. La trituración y filtración con éter dietílico (2 x 5 ml) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0.842 g, 87% de rendimiento). ^{1}H-RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 6.94-6.88 (m, 2H), 6.78 (dd, J=6.2, 4.0, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H). Espectro de masa: 250.10 (MH^+).

Adicionalmente, lo siguiente también se vislumbró proféticamente como compuestos de la presente invención (representados por la estructura):



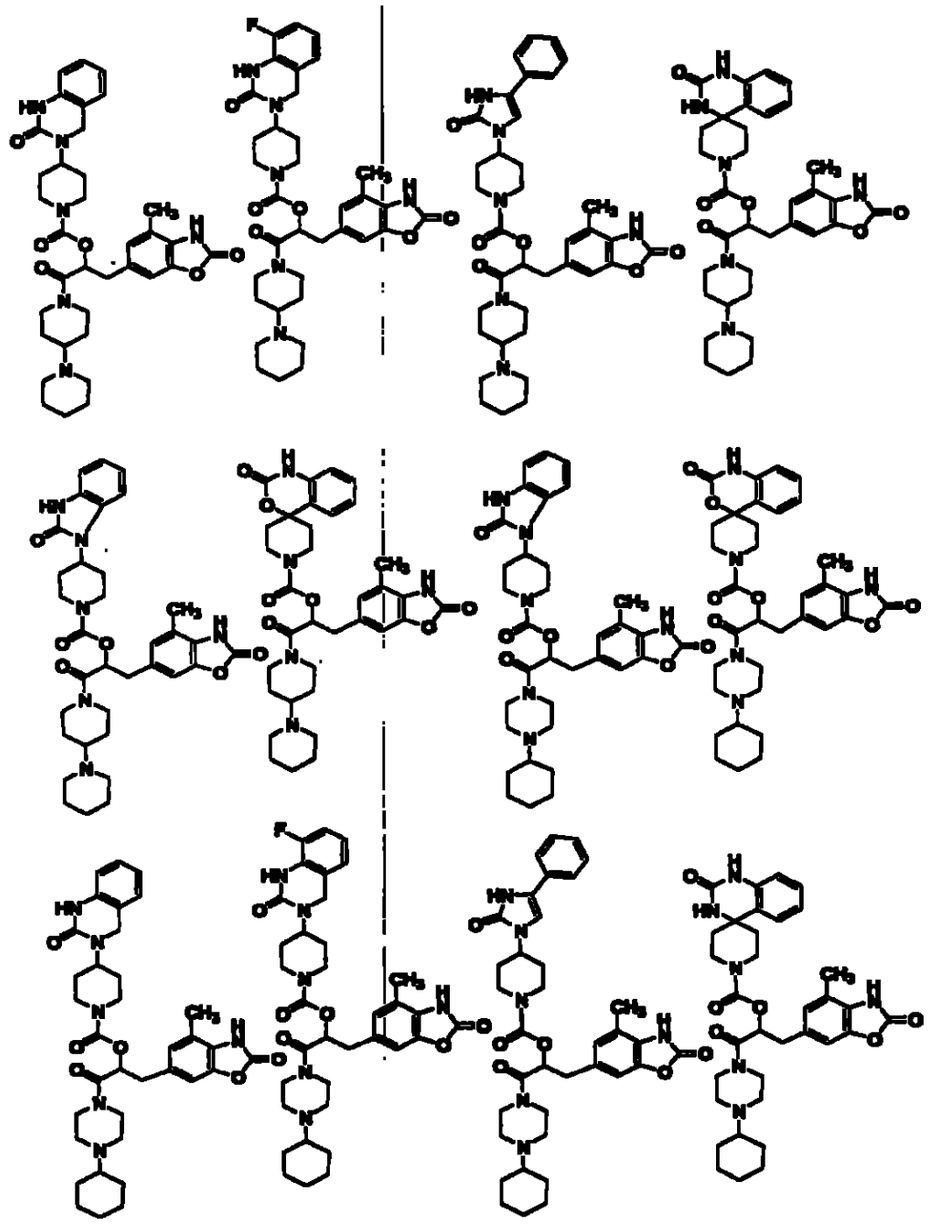


302

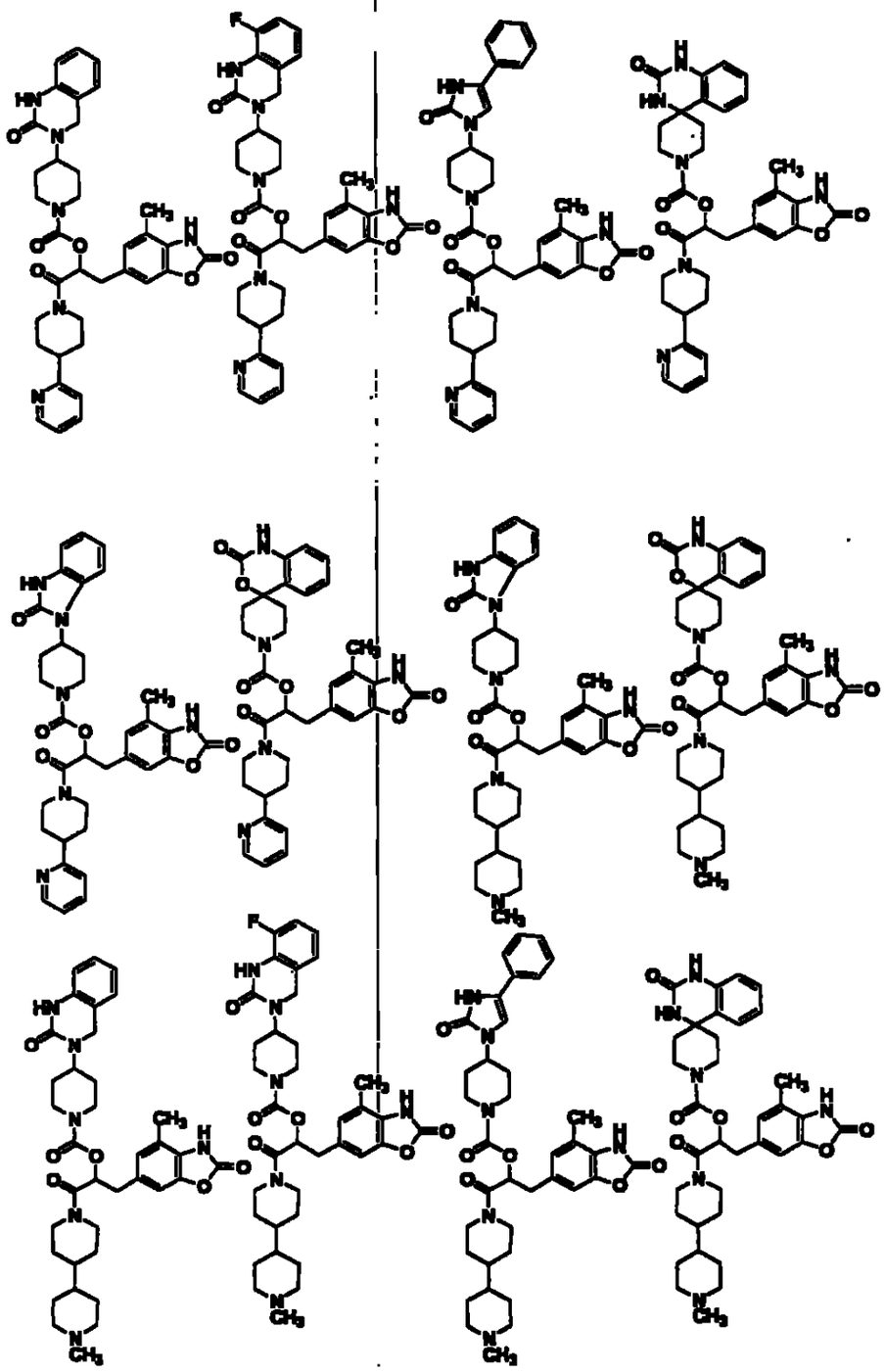


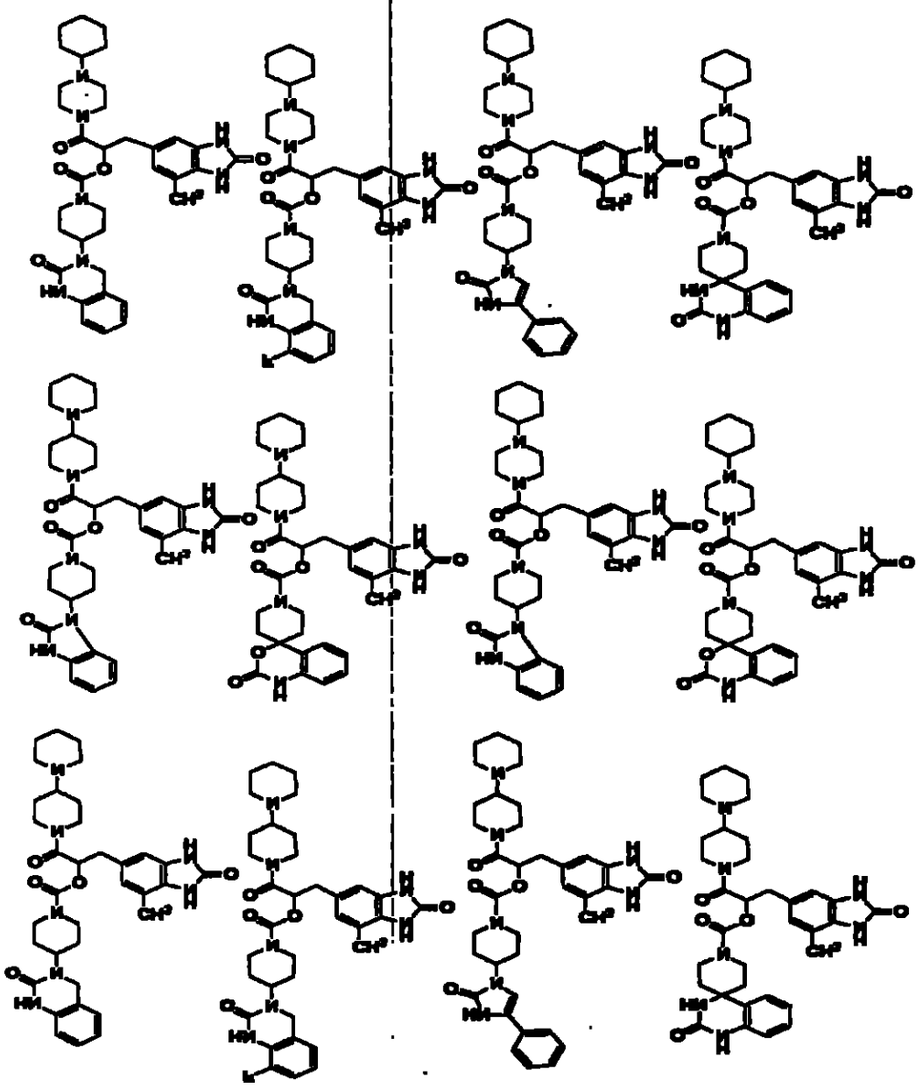
304

303



304





ENSAYO DE ENLACE CGRP

Cultivo de Tejido. se hacen crecen células SK-N-MC a 37°C en CO_2 al 5% como una monocapa en un medio que consiste de MEM con sales Earle y L-glutamina (Gibco) complementada con suero de bovino fetal al 10% (Gibco).

Sedimentos celulares. Las células se enjuagan 2 veces con solución salina amortiguada de fosfato (155 mM NaCl, 3.3 mM Na_2HPO_4, 1.1 mM KH_2PO_4, pH 7.4), y se incuban durante 5-10 minutos a 4°C en solución amortiguadora de lisis y protónica que consiste de Tris 10 mM (pH 7.4) y EDTA. 5 mM. Las células se transfieren de las placas a tubos de polipropileno (16 x 100 mm) y se homogenizan usando un politrón. Los homogenizados se centrifugan a 32,000 x g durante 30 minutos. Los sedimentos se vuelven a suspender en solución amortiguadora de lisis hipotónica fría con una mezcla inhibidora de proteasa de mamífero al 0.1% (Sigma) y se evalúa para concentración de proteína. El homogenizado SK-N-MC se procesa entonces en proporciónalícuota y se almacena a -80°C hasta que se necesite.

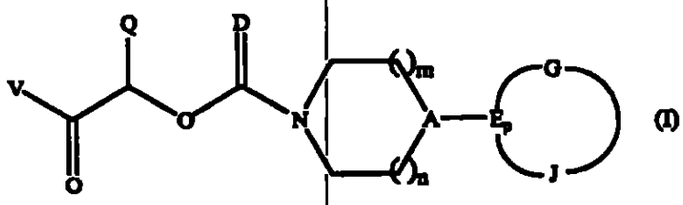
Ensayos de enlace de radioligandos. Los compuestos de la invención se solubilizan y se llevan a través de disoluciones en serie usando DMSO al 100%. Las alícuotas en serie del compuesto se diluyen además 25 veces en solución amortiguadora de ensayo (50 mM Tris-Cl pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 0.005% Triton X-100) y se transfiere (volumen 50 µl) en placas de ensayo de 96 pocillos. [^{125}I]-CGRP (Amersham Biosciences) se diluye hasta 60 pM en solución amortiguadora del ensayo y un volumen de 50µl se agrega a cada pocillo. Se descongelan sedimentos SK-N-MC, se diluyen en solución

amortiguadora de ensayo con cóctel inhibidor de proteasa de mamífero al 0.1% fresco (Sigma) y se homogenizan nuevamente. El homogenizado SK-N-MC (5µg/pocillo) se agrega en un volumen de 100µl. Las placas de ensayo se incuban entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Los ensayos se detienen por la adición de solución amortiguadora por lavado fría en exceso (20 mM Tris-Cl pH 7.5, 0.1% BSA) seguida inmediatamente por la filtración sobre filtros de fibra de vidrio (Whatman GF/B) mojados previamente en PEI al 0.5%. Se define el enlace no específico con 1 µM beta-CGRP. La radiactividad enlazada a la proteína se determina usando un contador gamma o de escintilación. El IC_{50} se define como la concentración del compuesto de la invención requerido para desplazar el 50% del radioligando enlazado.

El receptor CGRP humano enlaza afinidades para los ejemplos 1-15 donde cada una es menor a 1nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de conformidad con la fórmula (I)



(I)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque

V es $-N(R^1)(R^2)$ o OR^4;

R^4 es H, C_{1-6}alquilo, C_{1-4}haloalquilo o $(C_{1-4}alquileno)_{0-1}R^{4'}$

$R^{4'}$ es C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, adamantilo, quinuclidilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino o dioxolanilo; y

$R^{4'}$ es opcionalmente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, $(C_{1-3}alquil)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo; y

$R^{4'}$ opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de la estructura del anillo $R^{4'}$;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente L^1, en donde L^1

es seleccionado del grupo que consiste de H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, $-C_{1-6}$alquilen-amino(C_{1-3}alquil)$_2$, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, adamantilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tienilo, tetrahidrotienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piranilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino y dioxolanilo; y

R^1 y R^2 son cada uno opcionalmente e independientemente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, ciano, C_{1-4}alquilo, C_{1-4}haloalquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, C_{3-7}cicloalquilo, C_{1-3}alquilamino, C_{1-3}dialquilamino, (C_{1-3}alquil)$_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

R^1 y R^2 opcionalmente e independientemente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprende R^1 y R^2;

en donde L^1 es opcionalmente e independientemente interrumpido desde el nitrógeno al cual se une por L^2,

en donde L^2 es independientemente C_{1-3}alquileno o C_{1-3} alquilideno; o

R^1 y R^2 juntos con el nitrógeno al cual se unen, forman X,

en donde X es azetidinilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino o tiomorfolino;

en donde X es opcionalmente sustituido con Y, en donde

Y es dioxolanilo, C_{1-9}alquilo, C_{2-9}alquenilo, C_{2-9}alquinilo, C_{1-4}alquilamino, C_{1-4}dialquilamino, C_{1-4}alcoxilo, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, azetidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazolidinonilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, azepinilo, diazepinilo, piridilo, pirimidinilo, dihidrobencimidazolonilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, benzotiazolilo, bencisotiazolilo o tiomorfolino;

y en donde X e Y son opcionalmente interrumpidos con Z,

en donde Z es $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)NH-$, $NC(O)NH_2$, $-NH-$, $-C_{1-3}$alquileno-, $-C_{1-3}$alquileno-, $-C_{1-3}$alquenilen-$NHC(O)OC_{1-3}$alquileno-; y opcionalmente e independientemente sustituido con 1 ó 2 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de halo, C_{1-4}alquilo, amino, C_{1-3}alquilamino, $-C_{1-6}$alquilen-amino$(C_{1-3}$alquil$)_2$, $(C_{1-3}$alquil$)_{0-2}$ureido, fenilo y bencilo;

X e Y opcionalmente e independientemente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los heterociclos que comprende X e Y; con la condición de que si X es sustituido con Y, y si X e Y no son interrumpidos con Z, entonces

X e Y opcionalmente portan un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica;

Q es Q' o Q";

en donde

Q' es $(S^y)_sR^3$; y

Q" es $NH(S^y)_sR^3$, $NHC(O)(S^y)_sR^3$, $NHC(O)O(S^y)_sR^3$, $NHC(O)NH(S^y)_sR^3$, $O(S^y)_sR^3$, $(S^y)_sNHR^3$, $(S^y)_sNHC(O)R^3$,

$(S^y)_sNHC(O)OR^3$, $(S^y)_sNHC(O)NHR^3$ o $(S^y)_sOR^3$;

en donde S^y es C_{1-3}alquileno o C_{1-3}alquilideno y s es 0 ó 1;

R^3 es R^{3a} o R^{3b}

en donde

R^{3a} es

(vi) un heterociclo que tiene dos anillos fusionados con 5 hasta 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo que contiene de uno hasta cinco de los heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S y el heterociclo opcionalmente contienen 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de los anillos fusionados;

(vii) un heterociclo de 4 hasta 6 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste O, N y S; opcionalmente contiene 1 hasta 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro de 4 hasta 6 miembros heterociclo;

(viii) C_{3-7}cicloalquilo;

(ix) carbazolilo, fluorenilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-4}alquilen-fenilo, o naftilo; o

(x) C_{1-8}alquilo, C_{2-7}alquenilo, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$ o C_{2-7}alquinilo; y

en donde R^{3a} es opcionalmente sustituido con 1 a 3 de los sustitutos iguales o diferentes seleccionado del grupo que consiste de bencilo, fenilo, -O-fenilo, -O-C_{1-3}alquilenofenilo, -C_{1-3}alquilen-OC(O)-fenilo, ciano, amino, nitro, halo, C_{1-6}alquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquilo, C_{1-3}mono-bi-tri-haloalquiloxilo, $(C_{1-3}alquil)_{1-2}$amina, $-OR^{3'}$, $-C(O)R^{3'}$, $-C(O)O-R^{3'}$, $-O-C(O)R^{3'}$, $-N(R^{3'})_2$, $-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)(R^{3'})_2$,

$-N(R^{3'})C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})C(O)OR^{3'}$, $-O-C(O)N(R^{3'})_2$, $-N(R^{3'})SO_2R^{3'}$, $-SO_2N(R^{3'})_2$ y $-SO_2R^{3'}$;

$R^{3'}$ es H o $-C_{1-6}$alquilo;

con la condición de que si R^{3a} es, $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)O-R^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$, entonces el $-C(O)R^{3'}$, $CHC(O)O-R^{3'}$, $CH(CH_3)C(O)OR^{3'}$ o $-C(O)O-R^{3'}$ son no sustituidos;

R^{3b} es R^{3a} pero no es fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo, 1-formil-1H-indol-3-ilo, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)-1H-indol-3-ilo, 4-imidazolilo, 1-metil-4-imidazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiazolilo, 1H-indazol-3-ilo, 1-metil-1H-indazol-3-ilo, benzo[b]fur-3-ilo, benzo[b]tien-3-ilo, piridinilo, quinolinilo o isoquinolinilo; opcionalmente sustituido en el esqueleto de carbono con mono-, di o trisustituidos por átomos de flúor, cloro o bromo o por grupos alquilo ramificados o no ramificados, grupos C_{3-8}-cicloalquilo, grupos fenilalquilo, alquenilo, alcoxilo, fenilo, fenilalcoxilo, trifluorometilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxilo, hidroxilo, nitro, amino, acetilamino, propionilamino, benzoilo, benzoilamino, benzoilmetilamino, metilsulfoniloxilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alcanoilo, ciano, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, furilo, trifluorometoxilo, trifluorometiltio, trifluorometilsulfinilo trifluorometilsulfonilo;

en donde los sustitutos pueden ser iguales o diferentes y los grupos mencionados arriba benzoilo, benzoilamino y benzoilmetilamino pueden adicionalmente de nuevo ser

sustituidos en la porción de fenilo por un átomo de flúor, cloro o bromo, o por un grupo alquilo, trifluorometilo, amino o acetilamino;

D es O, NCN o NSO_2C_{1-3}alquilo;

A es C, N, CH o COH;

m y n son independientemente 0, 1 ó 2;

con la condición de que

si m y n son 0, entonces A no es N;

si m es 2, entonces n no es 2; o

si n es 2, entonces m no es 2;

E es N, CH o C;

p es 0 ó 1;

si p es 1, entonces G, J y E juntos forman A^x o A^y;

A^x es un heterociclo fusionado que tiene dos anillos fusionados con 5 a 7 miembros en cada uno de los anillos, el heterociclo contiene de uno hasta cuatro heteroátomos iguales o diferentes seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

opcionalmente contiene 1 ó 2 carbonilos en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo fusionado;

A^y es un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N y S; y

opcionalmente contiene 1 a 2 carbonilos, en donde el átomo de carbono del carbonilo es un miembro del heterociclo de 4 a 6 miembros;

en donde A^x y A^y son opcionalmente sustituido con C_{1-4}alquilo, C_{1-4}alcoxilo, C_{1-4}haloalquilo, ciano, C_{3-7}cicloalquilo, fenilo, halofenilo, halo, furanilo, pirrolilo,

pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; o

si p es 0 de tal manera que G y J son cada uno unido a A, entonces A es C, y G, J y A juntos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema contiene A y en donde G, J y A juntos son GJA' o GJA";

en donde

GJA' es A^x o A^y; y

GJA" es A^x o A^y;

con la condición de que

A^x no es un heterociclo fusionado 1,3-diaza-; y

A^y no es un heterociclo 1,3-diaza-;

y además con la condición de que

si Q es Q", entonces R^3 es R^{3a}; y

si Q es Q', entonces

R^3 es R^{3b}; o

R^3 es R^{3a}, p es 0 y G, J y A juntos forman GJA".

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q' y R^3 es R^{3b}.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q', R^3 es R^{3a} y p es 0 de tal manera que G, J y A juntos forman GJA".

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$ y s es 0.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q' y Q' es $(S^y)_sR^3$, S^y es C_{1-3}alquileno y s es 1.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque Q es Q' y Q' es (Sy)sR3, Sy es metileno y s es 1.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque V es N(R1)(R2) y en donde R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es piperidinilo, piperazinilo o morfolino;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, fenilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo o C_{1-4}alquilo;

y en donde X e Y opcionalmente comparten un átomo de carbono y juntos forman una porción espirocíclica.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque V es $-N(R^1)(R^2)$ y en donde R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al cual se unen forman X,

en donde X es piperidinilo, piperazinilo o morfolino;

en donde X es sustituido con Y, en donde Y es dioxolanilo, fenilo, piridilo, piperazinilo, piperidinilo o C_{1-4}alquilo.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X e Y no son interrumpidos con Z.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R3 es R3a y R3a es fenilo, hidroxifenilo, azetidinilo, naftilo, C1-6alquilo, C2-6alquenilo, C2-6alquinilo, dihidroquinolinonilo, hidroquinolinonilo, quinolinilo, dihidroisoquinolinonilo, hidroisoquinolinonilo, isoquinolinilo, dihidroquinazolinonilo, hidroquinazolinonilo, quinazolinilo, dihidroquinoxalinonilo, hidroquinoxalinonilo, quinoxalinilo, bencimidazolilo, indazolilo, dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidro-

benzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobencotiofenonilo, benzotienilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, benzofuranilo, benzdioxolanilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, triazolopirimidinilo, tetrahidropirazolopiridinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 es R^{3b} y R^{3b} es dihidrobencimidazolonilo, hidrobencimidazolonilo, bencimidazolinilo, dihidrobenzotiazolonilo, hidrobenzotiazolonilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, hidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, hidrobenzofuranonilo, 1H-indazol-5-il, benzdioxolanilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroindolonilo, hidroindolonilo, indolizinilo, isoindolilo, indolinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, furanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, purinilo, carbazolilo, pirimidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolino; opcionalmente sustituido como se proporciona en la primera modalidad del primer aspecto.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque m y n son cada uno 1.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque D es O.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque p es 0 de tal manera que G y J son cada uno enlazados a A, luego G, J y A unidos forman un sistema de anillo espirocíclico con los anillos del sistema que contienen A y en donde G, J y A unidos forman un heterociclo seleccionados del grupo que consiste imidazolinonilo, imidazolidinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidroquinolinonilo, dihidroquinoxalinonilo, dihidrobenzoxazonilo, hidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoxazinonilo, dihidrobencimidazolonilo, dihidrobencimidazolilo, dihidro-benzotiazolonilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzotiofenonilo, dihidrobenzofuranonilo, dihidroindolonilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.

15. 4-(1,2-dihidro-2-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de 3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-4-fenil-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-

carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-hidroxi-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3(4H)-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-(5,6-Dihidropiridin-1(2H)-il)piperidin-1-il)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(9-metil-3,9-diaza-espiro[55]undecan-3-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-1-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxopropan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-4-il)piperazin-1-il)propan-2-ilo; 4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (±)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)1-oxo-1-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo o 4-(8-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-3-(7-metil-1H-indazol-5-il)-1-oxo-1-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propan-2-ilo o sales o solvatos caracterizados porque son farmacéuticamente aceptables de los mismos.

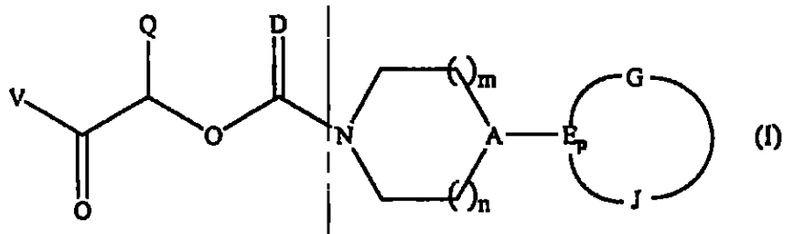
16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

17. Un método para el tratamiento de migraña, caracterizado porque comprende la administración a un mamífero que necesita del mismo, de una cantidad efectiva de anti-migraña de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16.

320

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere compuestos de la fórmula (I)



(I)

como antagonistas de los receptores péptidos relacionados con el gen de calcitonina ("receptor CGRP"), composiciones farmacéuticas que los comprenden, métodos para su identificación, métodos de tratamiento que los usan y su uso en terapia para tratamiento de la vasodilatación neurogénica, inflamación neurogénica, migraña y otros dolores de cabeza, lesión térmica, choque circulatorio, sofocaciones asociadas con la menopausia, enfermedades inflamatorias de las vías aéreas tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y otras condiciones, el tratamiento de las cuales se puede efectuar por el antagonismo de los receptores CGRP.

PATENT COOPERATION TREATY

10260-WO-PCT
Makujina 321

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Attn. Makujina, John
P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08453-4000
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED
BMS PATENT LAW
AUG 01 2005

Docketed Item
Due Date
Attorney SCM

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

SIDS-US-NP-10/29/05

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 10260 PCT	Date of mailing (day/month/year) 29/07/2005
	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2005/010330	International filing date (day/month/year) 28/03/2005
Applicant BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 740.14.35

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stefan Brell

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

ENSDOCID: <WB____ISA220NOTENP4_I_>

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international appplication is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentance).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

BNSDOCID: <XS____ISA220NCENP4_I_>

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
10260 PCT		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/010330	28/03/2005	29/03/2004
Applicant		
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   HETEROCYCLIC CGRP ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2005/010330

Re Item III

Claim 17 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. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: US-B1-6 552 043
D2: US 2003/212057 A1
D3: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 3, 1999, pages 491-496

2. NOVELTY

The subject-matter of claim 1 appears to be anticipated by compound 4 of D3 (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 and D2 resides in the oxygen atom in the basic chain, D1 discloses nitrogen and D2 carbon in this position.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims does not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

The closest state of the art for the present application is represented by D1 and D2. They discloses structurally similar compounds having CGRP activity which do not fall under the present application because of the N-atom (D1) or C-atom (D2) in the position of the O-atom (application), only. In the present application, such a structural variation is alleged to lead to alternative derivatives with the same qualitative activity as those described in D1

and D2. In view of the experimental part and the other information as given in the description, it can be assumed that this problem has been solved for those compounds as disclosed in the examples. The problem underlying the present application can, however, not be seen in the provision of further novel derivatives, because the proposed solution would be seen as obvious. In view of the extremely close structural relationship to the compounds of D1 and D2 it is considered that the man skilled in the art would regard the new compounds of this application as being obvious alternatives to the known compounds. Since D1 and D2 disclose different atoms in this position, a further modification of this position is obvious.

Therefore, the problem underlying the present application should be seen in the provision of new derivatives having unexpected properties over those of the closest prior art compounds (D1 and/or D2). In the absence of comparative test results or other appropriate information it is not possible to decide whether such a problem has been solved or not.

Furthermore, the breadth of the application should be such that it can be assumed that all the comprised possibilities actually solve the problem underlying the invention on which an inventive step could be based. If the compounds of examples 1-15 of the application solve this problem it is apparent that they all have the following characteristics:
V = NR1R2 with R1 and R2 together forming ring X
Q = Q' with R3 = (vi)
m and n = 1
p = 1
If those definitions are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, claim 1 should be restricted accordingly.

ATENT COOPERATION TRE. .Y

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/010330	28.03.2005	29.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/14, A61K31/444, A61P25/06

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Seelmann, I Telephone No. +49 89 2399-7480

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/010330

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 17 (industrial applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 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 whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2-17
	No:	Claims	1
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-17
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

INTEP TIONAL SEARCH REPORT

In ional Application No
PCT/US2005/010330

331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 A61K31/444 A61P25/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 552 043 B1 (PATCHETT ARTHUR A ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) column 1, line 9 - line 13; claims 1,5	1-17
X	US 2003/212057 A1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 13 November 2003 (2003-11-13) claims 1,8,9	1-17
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 understand 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.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2005	29/07/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PASTERNAK A ET AL: "Potent, orally bioavailable somatostatin agonists: good absorption achieved by urea backbone cyclization" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 3, 8 February 1999 (1999-02-08), pages 491-496, XP004157253 ISSN: 0960-894X figure 2; compound 4	1
P,X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 May 2004 (2004-05-06) page 89, line 23 - page 94, line 18; claims 1,12,13; examples 13,25,26,30,33,36	1-17

1

INTER' TIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int ..onal Application No
PCT/US2005/010339

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6552043 B1	22-04-2003	AU 6211499 A	17-04-2000
		CA 2345357 A1	06-04-2000
		EP 1117662 A1	25-07-2001
		JP 2002525371 T	13-08-2002
		WO 0018764 A1	06-04-2000
US 2003212057 A1	13-11-2003	DE 19963868 A1	12-07-2001
		AU 3537901 A	16-07-2001
		BG 106848 A	29-12-2002
		BR 0017063 A	22-10-2002
		CA 2395541 A1	12-07-2001
		CN 1414960 A	30-04-2003
		CZ 20022628 A3	16-10-2002
		EA 5600 B1	28-04-2005
		EE 200200369 A	15-10-2003
		WO 0149676 A1	12-07-2001
		EP 1252153 A1	30-10-2002
		HU 0300002 A2	28-05-2003
		JP 2003519222 T	17-06-2003
		MX PA02006509 A	29-11-2002
		NO 20023161 A	28-06-2002
		PL 356400 A1	28-06-2004
		SK 9412002 A3	06-11-2002
		ZA 200205181 A	30-09-2003
WO 2004037810 A	06-05-2004	DE 10250080 A1	13-05-2004
		AU 2003276156 A1	13-05-2004
		WO 2004037810 A1	06-05-2004

1

334

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
PCT

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia de archivo del solicitante o apoderado: 10260 PCT	PARA UNA ACCIÓN ADICIONAL	Ver forma PCT/ISA/220 Si es aplicable el artículo 5 a continuación
No. de solicitud internacional: PCT/US2005/010330	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*: 28/03/2005	(primera) Fecha de prioridad *(día/mes/año)*: 29/03/2004
Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo al Artículo 18. Una copia se transmite a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 4 hojas.

[X] También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica previa citado en este reporte.

I. Base del reporte:

a. Con respecto al **idioma**, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base a la solicitud internacional en el idioma que se ha enviado, a menos que se indique de otra forma bajo este artículo:

[ ] la búsqueda internacional se llevó a cabo con base a la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1 (b))

b. [ ] Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos/aminoácidos** descrita en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base a la secuencia listada, ver Bloque No. I

2. [ ] **Ciertas reivindicaciones son inescrutables** (ver Bloque II)

3. [ ] **Se pierde la unidad de la invención** (ver Bloque III)

4. Con respecto al **título**,

[ ] El texto se aprobó como se presenta por el solicitante

[X] El texto se estableció por esta Autoridad para leerse como sigue:

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL PEPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE CALCITONINA (CGRP) HETEROCICLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

5. Con respecto al **resumen**:

[X] El texto se aprobó como se presenta por la solicitud

[ ] El texto se estableció, según la regla 38.2 (b) por esta Autoridad como aparece en el Bloque IV. El solicitante tiene un mes a partir de la fecha de envío de esta búsqueda internacional para enviar sus comentarios a esta Autoridad

6. Con respecto a las **figuras**:

a. La figura de los dibujos a ser publicados en el resumen es la Figura No. _____.

[ ] Como se sugiere por el solicitante

[ ] Debido a que el solicitante se equivocó al sugerir una figura

[ ] Debido a que esta figura caracteriza mejor la invención

b. [ ] Ninguna de las figuras es publicada con el resumen

340 335

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.: PCT/US2005/010330

A. CLASIFICACIÓN DEL TEMA
IPC 7 C07D401/14 A61K31/444 A61P25/06

De conformidad con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) tanto para clasificación nacional como para IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)
IPC 7 C07D

Documentación buscada aparte de la documentación mínima para indicar que los documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y cuando es práctico, búsqueda de términos usados)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS COMO RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicaciones y si es adecuado, de los párrafos relevantes	Reivindicación relevante No.
X	US 6 552 043 B1 (PATCHETT ARTHUR A ET AL) 22 de abril de 2003 (22-04-03) columna 1, línea 9 - línea 13; reivindicaciones 1,5 --------	1-17
X	US 2003/212057 A1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 13 de noviembre de 2003 (13-11-2003) reivindicaciones 1,8,9 -/--	1-17

[X] Se enlistan a continuación documentos adicionales del bloque C

[X] Miembros de la familia de patentes se enlistan en el anexo

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documentos que definen el estado general de la técnica que no se consideran de relevancia particular

"E" documentos principales que están publicados sobre o después de la fecha internacional de recepción

"L" documento que se involucra en las reivindicaciones de prioridad o que se mencionan para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica)

"O" documentos que se refieren a un descubrimiento hablado, utilidad, demostración u otros medios

"P" documento publicado antes de la fecha de recepción internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T" último documento publicado después de la fecha de publicación internacional o de fecha de prioridad y que no esté en desacuerdo con la solicitud pero que se cite para entender los principios de la teoría que apoyan la invención

"X" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse novedosa o no puede considerarse por involucrar una etapa inventiva cuando el documento se considera solo

"Y" documento de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse por involucrar una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno o más documentos, cuya combinación sea obvia para una persona experta en la técnica

"&" documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de terminación de la búsqueda internacional	Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional
18 de julio de 2005	29/07/2005

Nombre y dirección de correo de la ISA	Oficial autorizado
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional PCT/US2005/010330

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	PASTERNAK A ET AL: "Potent, orally bioavailable somatostatin agonists: good absorption achieved by urea backbone cyclization" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 3, 8 de febrero de 1999 (08-02-1999), páginas 491-496, XP004157253 ISSN: 0960-894X figura 2; compuesto 4	1
P,X	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; RUDOLF, KLAUS; MUELLER, STE) 6 de Mayo de 2004 (06-05-2004) página 89, linea 23 - página 94, linea 18; reivindicaciones 1,12,13; ejemplos 13,25,26,30,33,36	1-17

-/--

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/010330

Documento de patente citado en el Reporte de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patente(s)	Fecha de publicación
US 6552043 B1	22-04-2003	AU 6211499 A	17-04-2000
		CA 2345357 A1	06-04-2000
		EP 1117662 A1	25-07-2001
		JP 2002525371 T	13-08-2002
		WO 0018764 A1	06-04-2000
US 2003212057 A1	13-11-2003	DE 19963868 A1	12-07-2001
		AU 3537901 A	16-07-2001
		BG 106848 A	29-12-2002
		BR 0017063 A	22-10-2002
		CA 2395541 A1	12-07-2001
		CN 1414960 A	30-04-2003
		CZ 20022628 A3	16-10-2002
		EA 5600 B1	28-04-2005
		EE 200200369 A	15-10-2003
		WO 0149676 A1	12-07-2001
		EP 1252153 A1	30-10-2002
		HU 0300002 A2	28-05-2003
		JP 2003519222 T	17-06-2003
		MX PA02006509 A	29-11-2002
		NO 20023161 A	28-06-2002
		PL 356400 A1	28-06-2004
		SK 9412002 A3	06-11-2002
		ZA 200205181 A	30-09-2003
WO 2004037810 A	06-05-2004	DE 10250080 A1	13-05-2004
		AU 2003276156 A1	13-05-2004
		WO 2004037810 A1	06-05-2004

338

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Véase forma PCT/ISA/220

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(Regla 43bis.1 del PCT)

Fecha de envío
(día/mes/año): véase forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Referencia de archivo de la solicitante o apoderado:
Véase forma PCT/ISA/220

PARA ACCIÓN ADICIONAL
Véase párrafo 2 a continuación

No. de solicitud internacional:	Fecha de presentación internacional (día/mes/año):	Fecha de prioridad (día/mes/año):
PCT/US2005/010330	28.03.2005	29.03.2004

Clasificación Internacional de Patente (CIP) o clasificación nacional y CIP:
C07D401/14, A61K31/444, A61P25/06

Solicitante:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas a los siguientes puntos:

- [X] Bloque No. I Base de la opinión
- [ ] Bloque No. II Prioridad
- [X] Bloque No. III Ausencia de formulación de opinión con respecto a novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- [ ] Bloque No. IV Carencia de unidad de la invención
- [X] Bloque No. V Declaración justificada en virtud de la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, actividad inventiva o posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración
- [X] Bloque No. VI Ciertos documentos citados
- [ ] Bloque No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- [ ] Bloque No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

2. ACCIÓN ADICIONAL

Si se realiza una demanda de examen preliminar internacional, la presente opinión será considerada usualmente una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional ("IPEA"). Sin embargo, esto no se aplica en donde la solicitante escoge una Autoridad diferente a la presente para que sea la IPEA y la IPEA escogida ha notificado a la Oficina Internacional, en virtud de la regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no serán consideradas de esta manera.

Si se considera que esta opinión, como se estipula anteriormente, es una opinión escrita de la IPEA, se invita a la solicitante a presentar a la IPEA una opinión escrita junto con enmiendas, en donde sea apropiado, antes de la expiración de los tres meses a partir de la fecha de envío por correo de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, lo que expire más tarde.

Para opciones adicionales, véase forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, véanse notas a la forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correspondencia de la ISA
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel. + 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49 89 2399 – 4465

Funcionario Autorizado
Seelmann, I
Teléfono No.: +49 89 2399 - 7480

240 339

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/010330

Bloque No. I Base de la opinión

1. Con respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido en base de la solicitud internacional en el idioma en que se envió, a menos que se indique de otra forma en este punto.

☐ Esta opinión se ha establecido en base de una traducción del idioma original en el siguiente idioma, Que es el idioma de una traducción llevada a cabo para propósitos de búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b)).

2. Con respecto a cualquier **secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos** descrita en la solicitud internacional y necesaria para relvindicar la invención, esta opinión se estable en la base de:

a. tipo de material:

☐ Un listado de secuencias

☐ Tabla (s) relacionada (s) al listado de secuencias

b. formato del material:

☐ En forma escrita

☐ En forma compatible de computadora

c. fecha de envío/elaboración:

☐ Contenido en la solicitud internacional como se envió.

☐ Enviado junto con la solicitud internacional en forma compatible de computadora.

☐ Enviado subsecuentemente a esta Autoridad para propósitos de búsqueda.

3. ☐ Además, en caso de que más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o tabla relacionada a esto se haya enviado o elaborado, las declaraciones requeridas de información en copias subsecuentes o adicionales debe ser idéntica de tal forma que la solicitud sea enviada o no vaya más allá de la solicitud como se envió, si es adecuado, debe elaborarse.

4. Comentarios adicionales:

344 340

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US2005/010330

III. No establecimiento de opinión con respecto a novedad, etapa inventiva y aplicación industrial

1. Las cuestiones en donde la invención reivindicada aparece por tener novedad, por involucrar una etapa inventiva (que no sea obvia) o por se aplicable industrialmente no se ha examinado con respecto de:

☐ La solicitud internacional en su totalidad

☒ Reivindicaciones Nos. **17 (Industrialmente aplicables)**

Porque:

☒ La solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos.7-11 – se relacionan al siguiente tema que no requiere de un examen preliminar internacional (*especifique*):
VER HOJA SEPARADA

☐ Las reivindicaciones, o las reivindicaciones Núms.- están tan mal apoyadas por la descripción que no se puede formular ninguna opninión significativa.

☐ No se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones Núms.

☐ El listado de nucleótidos o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita	no ha sido otorgada no cumple con la norma
la forma legible por computadora	no ha sido otorgada no cumple con la norma

☐ Las tablas relacionadas con el listado de nucleótidos y/aminoácidos, si sólo se encuentra en forma legible por computadora, no cumpla con los requerimientos técnicos proporcionados para el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para más detalles.

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.: PCT/US2005/010330

341

Bloque No. V Declaración justificada bajo el Artículo 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, etapa inventiva o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1. Declaración

Novedad (N)	SI: Reivindicaciones	2-17
	No: Reivindicaciones	1
Etapa inventiva (IS)	SI: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-17
Aplicabilidad industrial (IA)	SI: Reivindicaciones	1-16
	No: Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones :

ver hoja separada

Bloque No. VI Ciertos documentos citados

1- Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2- Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)

Ver forma 210

De Punto III

La reivindicación 17 se relaciona con el tema considerado por esta Autoridad para ser cubierto por las estipulaciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del tema de estas reivindicaciones (artículo 34(4)(a)(i) del PCT.

De punto V

1. ARTE PREVIO

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-B1-6 552 043

D2: US 2003/212057 A1

D3: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 3, 1999, páginas 491-496

2. NOVEDAD

La materi-objeto de la reivindicación 1 parece ser anticipada por el compuesto 4 de D3 (Artículo 33(2) del PCT). La diferencia estructural esencial entre los compuestos reivindicados y los de D1 y de D2 reside en el átomo de oxígeno en la cadena básica, D1 describe nitrógeno y D2 el carbono en esta posición.

3. ETAPA INVENTIVA

La materia-objeto de las reivindicaciones no satisface los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

El estado del arte más cercano para la actual solicitud es representado por los documentos D1 y D2. Describen los compuestos estructuralmente similares que tienen actividad CGRP que no caen bajo el actual uso debido solamente al átomo N (D1) o átomo C (D2) en la posición del átomo O (uso). En el actual uso, se alega una variación tan estructural para conducir a los derivados alternativos con la misma actividad cualitativa que los descritos en D1 y D2. En vista a la parte experimental y la otra información como se da en la descripción, se puede asumir que este problema se ha solucionado para esos compuestos según lo descrito en los ejemplos. Sin embargo, se puede no considerar el problema subyacente en el actual uso en la disposición de otros derivados novedosos, porque la solución propuesta sería considerada como obvia. En vista de la relación estructural extremadamente cercana de los compuestos D1 y D2, se considera que el experto en la técnica consideraría los compuestos nuevos de este uso como alternativas obvias a los compuestos conocidos. Ya que D1 y D2 describen diversos átomos en esta posición, es obvia otra modificación de esta posición.

Por lo tanto, el problema enmarcado por la presente solicitud debe ser visto en la provisión de nuevos derivados que tengan propiedades inesperadas de las características sobre aquellos compuestos más cercanos del arte previo (D1 y/o D2). En ausencia de resultados comparativos de prueba o de mayor información apropiada, no es posible decidir si se ha solucionado tal problema o no.

Además, el alcance del uso debe ser tal, que se pueda asumir que todas las posibilidades abarcadas solucionen realmente el problema subyacente de la invención en la cual podría basarse un paso inventivo. Si los compuestos de los ejemplos 1-15 del uso solucionan este problema, es evidente que todos tienen las siguientes características:

V = NR1R2 formando conjuntamente R1 y R2 el anillo X

Q = Q' siendo R3 = (vi)

m y n = 1

p=1

Si esas definiciones son esenciales para el perfil específico de la actividad en la cual se basa el reconocimiento de un paso inventivo, la reivindicación 1 se debe restringir como consecuencia.

34345

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.166)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	10260 PCT
I	Title of invention	NOVEL THERAPEUTIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Address	P. O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, NJ 08543-4000 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	609-252-4000
II-9	Facsimile No.	609-252-4526
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	DEGNAN, Andrew P.
III-1-5	Address	123 York Street, Apt. 22P New Haven, Connecticut 06511 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

344/346

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HAN, Xiaojun
III-2-5	Address	65 Ridgecrest Drive Cheshire, Connecticut 06410 United States of America
III-2-6	State of nationality	CN
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DUBOWCHIK, Gene M.
III-3-5	Address	65 Spring Street Middlefield, Connecticut 06455 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MACOR, John E.
III-4-5	Address	20 Landon's Way Guilford, Connecticut 06437 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	MAKUJINA, Shah
IV-1-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	203-677-7268
IV-1-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-1-5	e-mail	shah.makujina@bms.com
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as

		first named agent
IV-2-1	Name(s)	WINSLOW,Anastasia(40,875); GOLIAN,Paul D.(42,591); CHIN,Jennifer T.(47,487); MINGO,Pamela A.(48,256); KILCOYNE,John M.(33,100); KRIEGER,Stuart E.(28,731); COHEN,Jacqueline M.(51,574); DUNCAN, JR.,Sammy G.(46,675); GREENBLAT,Gary D.(47,609); GU,Henry H.(55,227); PARLET,Nikki L.(44,996); WANG,Joseph C.(44,391); SUN,Jing G.(45,914); WILLE,Louis J.(32,954); EPPERSON,James(52,867); VOLLES,Warren K.(33,810); BAXAM,Deanna L.(45,266); BABAJKO,Suzanne E.(32,880); DAVIS,Stephen B.(26,693)
IV-3	Additional agent(s)	agent
IV-3-1	Name (LAST, First)	GIBBONS, Maureen
IV-3-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-3-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-3-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-3-5	e-mail	
IV-3-6	Agent's registration No.	
IV-4	Additional agent(s)	agent
IV-4-1	Name (LAST, First)	O'BRIEN, Maureen
IV-4-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-4-3	Telephone No.	609-252-3183
IV-4-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-4-5	e-mail	
IV-4-6	Agent's registration No.	

IV-5	Additional agent(s)	agent
IV-5-1	Name (LAST, First)	BUCHHOLZ, Briana
IV-5-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-5-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-5-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-5-5	e-mail	
IV-5-6	Agent's registration No.	
IV-6	Additional agent(s)	agent
IV-6-1	Name (LAST, First)	D'AMICO, Stephen
IV-6-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-6-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-6-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-6-5	e-mail	
IV-6-6	Agent's registration No.	
IV-7	Additional agent(s)	agent
IV-7-1	Name (LAST, First)	DUBOFF, Samuel
IV-7-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-7-3	Telephone No.	203-677-7787
IV-7-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-7-5	e-mail	
IV-7-6	Agent's registration No.	
IV-8	Additional agent(s)	agent
IV-8-1	Name (LAST, First)	KLEIN, Christopher
IV-8-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-8-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-8-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-8-5	e-mail	
IV-8-6	Agent's registration No.	

IV-9	Additional agent(s)	agent
IV-9-1	Name (LAST, First)	LAMERDIN, John
IV-9-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-9-3	Telephone No.	609-252-4000
IV-9-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-9-5	e-mail	
IV-9-6	Agent's registration No.	
IV-10	Additional agent(s)	agent
IV-10-1	Name (LAST, First)	LANGE, Keith
IV-10-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-10-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-10-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-10-5	e-mail	
IV-10-6	Agent's registration No.	
IV-11	Additional agent(s)	agent
IV-11-1	Name (LAST, First)	RODNEY, Burton
IV-11-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-11-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-11-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-11-5	e-mail	
IV-11-6	Agent's registration No.	
IV-12	Additional agent(s)	agent
IV-12-1	Name (LAST, First)	RYAN, Richard
IV-12-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-12-3	Telephone No.	203-677-6075
IV-12-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-12-5	e-mail	richard.ryan@bms.com
IV-12-6	Agent's registration No.	

IV-13	Additional agent(s)	agent
IV-13-1	Name (LAST, First)	SHER, Audrey
IV-13-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-13-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-13-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-13-5	e-mail	
IV-13-6	Agent's registration No.	
IV-14	Additional agent(s)	agent
IV-14-1	Name (LAST, First)	PATEL, Rena
IV-14-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-14-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-14-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-14-5	e-mail	
IV-14-6	Agent's registration No.	
IV-15	Additional agent(s)	agent
IV-15-1	Name (LAST, First)	PROVOOST, Jonathan
IV-15-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-15-3	Telephone No.	609-252-3342
IV-15-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-15-5	e-mail	
IV-15-6	Agent's registration No.	
IV-16	Additional agent(s)	agent
IV-16-1	Name (LAST, First)	KORSEN, Elliott
IV-16-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-16-3	Telephone No.	609-252-4000
IV-16-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-16-5	e-mail	
IV-16-6	Agent's registration No.	

IV-17	Additional agent(s)	agent
IV-17-1	Name (LAST, First)	DUNCAN, Laurelee
IV-17-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-17-3	Telephone No.	609-252-4000
IV-17-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-17-5	e-mail	
IV-17-6	Agent's registration No.	
IV-18	Additional agent(s)	agent
IV-18-1	Name (LAST, First)	BOGIE, Terence, J.
IV-18-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-18-3	Telephone No.	609-252-4000
IV-18-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-18-5	e-mail	
IV-18-6	Agent's registration No.	
IV-19	Additional agent(s)	agent
IV-19-1	Name (LAST, First)	VANATTEN, Mary, K.
IV-19-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-19-3	Telephone No.	609-252-4000
IV-19-4	Facsimile No.	609-252-4526
IV-19-5	e-mail	
IV-19-6	Agent's registration No.	
IV-20	Additional agent(s)	agent
IV-20-1	Name (LAST, First)	ALGIERI, Aldo
IV-20-2	Address	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
IV-20-3	Telephone No.	203-677-6809
IV-20-4	Facsimile No.	203-677-6900
IV-20-5	e-mail	
IV-20-6	Agent's registration No.	

377 352

PCT REQUEST

Duplicate of Original

V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	29 March 2004 (29.03.2004)	
VI-1-2	Number	60/557,408	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from DEGNAN, Andrew P. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 July 2004 (29.07.2004)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HAN, Xiaojun to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 10 September 2004 (10.09.2004)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DUBOWCHIK, Gene M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 July 2004 (29.07.2004)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MACOR, John E. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 July 2004 (30.07.2004)
VIII-2-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

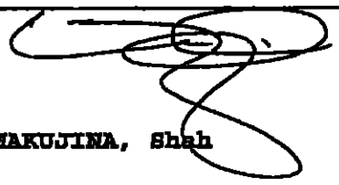
VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/557,408 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from DEGNAN, Andrew P. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 July 2004 (29.07.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from HAN, Xiaojun to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 10 September 2004 (10.09.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DUBOWCHIK, Gene M. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 29 July 2004 (29.07.2004)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MACOR, John E. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 30 July 2004 (30.07.2004)
VIII-3-1(ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

3/4 355

10260 PCT

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	12	✓
IX-2	Description	136	–
IX-3	Claims	12	–
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	–
IX-7	TOTAL	161	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	–
IX-17	PCT-SAFE physical media	–	✓
IX-18	other	Postcard receipt	
IX-18	other	Certification of Express Mail	
IX-18	other	Certification for Signature	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	MAKUJINA, Shah	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)		
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

10260 PCT

12/12

PCT REQUEST

Duplicate of Original

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

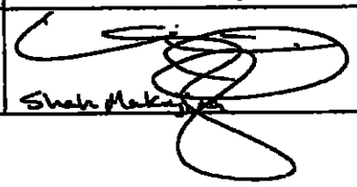
376 357

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.166)		
0-8	Applicant's or agent's file reference		10260 PCT		
2	Applicant		BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	300	
12-2-1	Search fee	S	⇨	1920	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	I1	1134		
12-4	Remaining sheets		131		
12-5	Additional amount	(X)	12		
12-6	Total additional amount	I2	1572		
12-7	I1 + I2 =	I	2706		
12-12	EASY Filing reduction	R	-81		
12-13	Total international filing fee (I-R)	I	⇨	2625	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested		1		
12-15	Fee per document	(X)	20		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	4865	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions				
	The receiving Office		United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above		✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above		✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document		✓		
12-21	Deposit account No.		19-3880		
12-22	Date		07 March 2005 (07.03.2005)		
12-23	Name and signature				

37 358

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Duplicate of Original

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

REMARKS

13-1-1	Applicant Remarks	Please charge any additional fees to deposit account 19-3880. Abstract contains chemical structure

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

0-1	PCT Power of Attorney (for an international application filed under the Patent Cooperation Treaty) (PCT Rule 90.4)	
0-1-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.166)

1	The undersigned applicant(s)	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
1-1-1	hereby appoints (appoint) the following person	MAKUJINA, Shah Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-2	hereby appoints (appoint) the following person	GIBBONS, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-3	hereby appoints (appoint) the following person	O'BRIEN, Maureen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-4	hereby appoints (appoint) the following person	BUCHHOLZ, Briana Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-5	hereby appoints (appoint) the following person	D'AMICO, Stephen Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-6	hereby appoints (appoint) the following person	DUBOFF, Samuel Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-7	hereby appoints (appoint) the following person	KLEIN, Christopher Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-8	hereby appoints (appoint) the following person	LAMERDIN, John Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-9	hereby appoints (appoint) the following person	LANGE, Keith Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-10	hereby appoints (appoint) the following person	RODNEY, Burton Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-11	hereby appoints (appoint) the following person	RYAN, Richard Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000

361

		Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-12	hereby appoints (appoint) the following person	SHER, Audrey Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-13	hereby appoints (appoint) the following person	PATEL, Rena Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-14	hereby appoints (appoint) the following person	PROVOOST, Jonathan Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-15	hereby appoints (appoint) the following person	KORSEN, Elliott Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-16	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, Laurelee Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-17	hereby appoints (appoint) the following person	WINSLOW Anastasia Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-18	hereby appoints (appoint) the following person	BOGIE, Terence, J. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-19	hereby appoints (appoint) the following person	VANATTEN, Mary, K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-20	hereby appoints (appoint) the following person	ALGIERI, Aldo Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 United States of America
1-1-21	hereby appoints (appoint) the following person	GOLIAN, Paul D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-22	hereby appoints (appoint) the following person	CHIN, Jennifer T. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000

362

		United States of America
1-1-23	hereby appoints (appoint) the following person	MINGO, Pamela A. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-24	hereby appoints (appoint) the following person	KILCOYNE, John M. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-25	hereby appoints (appoint) the following person	KRIEGER, Stuart E. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-26	hereby appoints (appoint) the following person	COHEN, Jacqueline M. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-27	hereby appoints (appoint) the following person	DUNCAN, JR., Sammy G. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-28	hereby appoints (appoint) the following person	GREENBLAT, Gary D. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-29	hereby appoints (appoint) the following person	GU, Henry H. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-30	hereby appoints (appoint) the following person	PARLET, Nickki L. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-31	hereby appoints (appoint) the following person	WANG, Joseph C. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-32	hereby appoints (appoint) the following person	SUN, Jing G. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-33	hereby appoints (appoint) the following person	WILLE, Louis J. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

10260PCT

PCT POWER OF ATTORNEY

Paper Copy (NOT for submission)

364

1-1-34	hereby appoints (appoint) the following person	EPPERSON, James Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-35	hereby appoints (appoint) the following person	VOLLES, Warren K. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-36	hereby appoints (appoint) the following person	BAKAM, Deanna L. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-37	hereby appoints (appoint) the following person	BABAJKO, Suzanne E. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-1-38	hereby appoints (appoint) the following person	DAVIS, Stephen B. Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
1-2	as	agent
1-3	to represent the undersigned before	all the competent International Authorities
1-4	in connection with the international application identified below:	
1-4-1	Title of invention	NOVEL THERAPEUTIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE
1-4-2	Applicant's or agent's file reference	10260PCT
1-4-3	International application number (if already available)	
1-4-4	filed with the following Office as receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
1-5	and to make or receive payments on behalf of the undersigned	

2-1	Signature of applicant, agent or common representative	Richard P. Ryan
2-1-1	Name	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
2-1-2	Name of signatory	Richard P. Ryan
2-1-3	Capacity	Senior Patent Counsel
3	Date	03 March 2005 (03.03.2005)

364

CERTIFICATION

The undersigned, being the Executive Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company, hereby designates:

Suzanne Babajko
Stephen B. Davis
Blair Q. Ferguson
John M. Kilcoyne
Christopher Klein
David Morse
Richard Ryan

(a) to present to the Patent, Trademark, Copyright and similar Government Offices of all countries or to any competent authority, all original, divisional, continuation and reissue applications, petitions and request in the name of Bristol-Myers Squibb Company and its subsidiary companies, for letters patent for inventions, utility models, industrial models and designs and improvements or additions thereof, trademarks and copyrights; (b) to initial and prosecute oppositions and appeals; (c) to appear before all officers duly authorized, all Ministers, Bureaus, Clerk's Offices and Commissions or Commissioners that may be necessary; (d) to sign and approve on behalf of this corporation all documents and powers of attorney which judgment of the authorized individuals may be necessary or desirable to carry out the powers hereby conferred; (e) to request all proceedings; (f) to pay over or withdraw all taxes, obtain receipts therefor and give discharge; (g) to withdraw applications and all documents relating thereto; (h) to commence proceedings against infringers and assure the defense in infringement actions; and (i) generally to do all that in the judgment of the authorized individual may be necessary to secure granting of the privileges above-mentioned.

IN WITNESS WHEREOF, I have placed my hand and caused the seal of the Company to be affixed hereto on this 22nd day of May 2002.

John L. McGoldrick
Executive Vice President
and General Counsel

Secretary

10260 PCT
PETITORIO PCT — Duplicado del Original

0	Para uso de oficina receptora solamente	
0-1	Número de solicitud internacional	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional de PCT"	
0-4	Forma - PCT/RO/101 PCT Petitorio	PCT-SAFE (modo fácil)
0-4-1	Preparada utilizando	Versión 3.50 (diseñada 0002.166)
0-5	Petición El suscrito pide que la presente solicitud internacional sea procesada de acuerdo con el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes.	
0-6	Oficina receptora (especificada por la solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Roferencia de archivo de la solicitante o apoderado	10260 PCT
I	Título de la Invención	AGENTES TERAPEUTICOS NOVEDOSOS PARA EL TRATAMIENTO CONTRA MIGRAÑA
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es :	solicitante solamente
II-2	Solicitante para:	todos los países designados excepto US
II-4	Nombre:	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
II-5	Dirección:	P.O. Box 4000 Route 206 and Provinceline Road Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
II-6	País de nacionalidad:	US
II-7	País de residencia:	US
II-8	No. de Teléfono:	(609) 252-4000
II-9	No. de Facsímil:	(609) 252-4526
III-1	Solicitante y/o inventor	
III-1-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	US solamente
III-1-4	Nombre (apellido, nombre):	DEGNAN, Andrew P.
III-1-5	Dirección:	123 York Street, Dept. 22P New Haven, Connecticut 06511 Estados Unidos de Norteamérica
III-1-6	País de nacionalidad	US
III-1-7	País de residencia	US

10260 PCT

PETITORIO PCT		Duplicado del Original
III-2	Solicitante y/o inventor	
III-2-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-2-2	Solicitante para	US solamente
III-2-4	Nombre (apellido, nombre):	HAN, Xiaojun
III-2-5	Dirección:	65 Ridgecrest Drive Cheshire, Connecticut 06410 Estados Unidos de Norteamérica
III-2-6	País de nacionalidad	CN
III-2-7	País de residencia	US
III-3	Solicitante y/o inventor	
III-3-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-3-2	Solicitante para	US solamente
III-3-4	Nombre (apellido, nombre):	DUBOWCHIK, Gene M.
III-3-5	Dirección:	65 Spring Street Midfield, Connecticut 06455 Estados Unidos de Norteamérica
III-3-6	País de nacionalidad	US
III-3-7	País de residencia	US
III-4	Solicitante y/o inventor	
III-4-1	Esta persona es:	solicitante e inventor
III-4-2	Solicitante para	US solamente
III-4-4	Nombre (apellido, nombre):	MACOR, John E.
III-4-5	Dirección:	20 Landon's Way Guilford, Connecticut 06437 Estados Unidos de Norteamérica
III-4-6	País de nacionalidad	US
III-4-7	País de residencia	US
IV-1	Apoderado o representante común o dirección de correspondencia. La persona identificada a continuación es/ha sido citada para actuar a nombre de la (s) solicitante (s) ante las autoridades internacionales competentes como:	Apoderado
IV-1-1	Nombre:	MAKUJINA, Shah
IV-1-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-1-3	Número de teléfono	203-677-7268
IV-1-4	Número de facsímil:	203-677-6900
IV-1-5	Correo electrónico	shah.makjina@bms.com
IV-2	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderados adicionales con la misma dirección que el primer agente nombrado.
IV-2-1	Nombre(s)	WINELOW,Anastasia(40,875); GOLIAN, Paul D. (42,591); CHIN, Jennifer T. (47,487); MINGO,Pamela A.(48,256); KILCOYNE,John M.(33,100); KRIEGER,Stuart E. (28,731); COHEN,Jacgueline M.(51,574); DUNCAN, JR.,Sammy (3.(46,675); GREENBLAT,Gary D. (47,609); GU,Henry H. (55,227); PARLET,Nickki L. (44,996); WANG,Joseph C.(44,391); SUN, Jing (3.(45,914); WILLE,Louis J.(32,954); EPPERSON, James (52,867); VOLLES, Warren K. (33,810); BAXAM, Deanna L. (45,266); BABAJKO, Suzanne E.(32,880); DAVIS,Stephen B. (26,693)

10260 PCT

PETITORIO PCT		Duplicado del Original
IV-3	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-3-1	Nombre:	GIBBONS, Maureen
IV-3-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.o. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-3-3	Número de teléfono	609-252-3342
IV-3-4	Número de facsímil:	609-252-4526
IV-3-5	Correo electrónico	
IV-3-6	No. de registro del apoderado	
IV-4	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-4-1	Nombre:	O'BRIEN, Maureen
IV-4-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-4-3	Número de teléfono	609-252-3183
IV-4-4	Número de facsímil:	609-252-4526
IV-4-5	Correo electrónico	
IV-4-6	No. de registro del apoderado	

10260 PCT

PETITORIO PCT		Duplicado del Original
IV-5	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-5-1	Nombre:	BUCHHOLZ, Briana
IV-5-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-5-3	Número de teléfono	609-252-3342
IV-5-4	Número de facsímil:	609-252-4526
IV-5-5	Correo electrónico	
IV-5-6	No. de registro del apoderado	
IV-6	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-6-1	Nombre:	D' AMICO, Stephen
IV-6-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-6-3	Número de teléfono	609-252-3342
IV-6-4	Número de facsímil:	609-252-4526
IV-6-5	Correo electrónico	
IV-6-6	No. de registro del apoderado	
IV-7	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-7-1	Nombre:	DUBOFF, Samuel
IV-7-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-7-3	Número de teléfono	203-677-7787
IV-7-4	Número de facsímil:	203-677-6900
IV-7-5	Correo electrónico	
IV-7-6	No. de registro del apoderado	
IV-8	Apoderado (s) adicional (es)	Apoderado
IV-8-1	Nombre:	KLEIN, Christopher
IV-8-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-8-3	Número de teléfono	609-252-3342
IV-8-4	Número de facsímil:	609-252-4526
IV-8-5	Correo electrónico	
IV-8-6	No. de registro del apoderado	

PETITORIO PCT

		Duplicado del Original
IV-9	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-9-1	Nombre:	Apoderado LAMERDIN, John
IV-9-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-9-3	Número de teléfono	
IV-9-4	Número de facsímil:	609-252-4000
IV-9-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-9-6	No. de registro del apoderado	
IV-10	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-10-1	Nombre:	Apoderado LANGE, Keith
IV-10-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-10-3	Número de teléfono	
IV-10-4	Número de facsímil:	609-252-3342
IV-10-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-10-6	No. de registro del apoderado	
IV-11	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-11-1	Nombre:	Apoderado RODNEY, Burton
IV-11-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-11-3	Número de teléfono	
IV-11-4	Número de facsímil:	609-252-3342
IV-11-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-11-6	No. de registro del apoderado	
IV-12	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-12-1	Nombre:	Apoderado RYAN, Richard
IV-12-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-12-3	Número de teléfono	203-677-6075
IV-12-4	Número de facsímil:	203-677-6900
IV-12-5	Correo electrónico	richard.ryan@bms.com
IV-12-6	No. de registro del apoderado	

PETITORIO PCT

		Duplicado del Original
IV-13	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-13-1	Nombre:	Apoderado SHER, Audrey
IV-13-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-13-3	Número de teléfono	
IV-13-4	Número de facsímil:	609-252-3342
IV-13-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-13-6	No. de registro del apoderado	
IV-14	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-14-1	Nombre:	Apoderado PATEL, Rena
IV-14-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-14-3	Número de teléfono	
IV-14-4	Número de facsímil:	609-252-3342
IV-14-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-14-6	No. de registro del apoderado	
IV-15	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-15-1	Nombre:	Apoderado PROVOOST, Jonathan
IV-15-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-15-3	Número de teléfono	
IV-15-4	Número de facsímil:	609-252-3342
IV-15-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-15-6	No. de registro del apoderado	
IV-16	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-16-1	Nombre:	Apoderado KORSEN, Elliott
IV-16-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-16-3	Número de teléfono	
IV-16-4	Número de facsímil:	609-252-4000
IV-16-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-16-6	No. de registro del apoderado	

PETITORIO PCT

Duplicado del Original

IV-17	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-17-1	Nombre:	Apoderado DUNCAN, Laurelee
IV-17-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-17-3	Número de teléfono	
IV-17-4	Número de facsímil:	609-252-4000
IV-17-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-17-6	No. de registro del apoderado	
IV-18	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-18-1	Nombre:	Apoderado BOGIE, Terence, J.
IV-18-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-18-3	Número de teléfono	
IV-18-4	Número de facsímil:	609-252-4000
IV-18-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-18-6	No. de registro del apoderado	
IV-19	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-19-1	Nombre:	Apoderado VANATTEN, Mary, K.
IV-19-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-19-3	Número de teléfono	
IV-19-4	Número de facsímil:	609-252-4000
IV-19-5	Correo electrónico	609-252-4526
IV-19-6	No. de registro del apoderado	
IV-20	Apoderado (s) adicional (es)	
IV-20-1	Nombre:	Apoderado ALGIERI, Aldo
IV-20-2	Dirección:	Bristol-Myers Squibb Company P.O. Box 4000 Princeton, 32 08543-4000 Estados Unidos de Norteamérica
IV-20-3	Número de teléfono	
IV-20-4	Número de facsímil:	203-677-6809
IV-20-5	Correo electrónico	203-677-6900
IV-20-6	No. de registro del apoderado	

V	**DESIGNACIONES**			
V-1	El envío de este requerimiento se consituye en virtud de la Regla 4.2(a), la designación de todos los Estados Contratantes se limita por el PCT en la fecha de presentación internacional, para garantizar todos los grupos de protección disponibles y si es aplicable, ara garantizar ambas patentes nacionales e internacionales.			
VI-1	Reivindicación prioritaria de la primera solicitud nacional			
VI-1-1	Fecha de presentación	29 de marzo de 2004 (29.03.2004)		
VI-1-2	Número	60/557,408		
VI-1-3	País	US		
VI-2	Petición de documentos de prioridad Se invita a la oficina receptora a preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) identificada(s) anteriormente como ítem(s)	VI-1		
VII-1	Autoridad de búsqueda internacional escogida	Oficina Europea de Patentes (EPO) (ISA/EP)		
VIII	**Declaraciones**	Número de Declaraciones		
VIII-1	Declarnción en cuanto a la identidad del inventor	-		
VIII-2	Declaración en cuanto al derecho de la solicitante, así como la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que se le otorgue una patente	1		
VIII-3	Declaración en cuanto al derecho de la solicitante, así como la fecha de presentación internacional, a reclamar la prioridad de la solicitud anterior.	1		
VIII-4	Declaración de calidad de invención (sólo pura los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-		
VIII-5	Declaración en cuanto a revelaciones no perjudiciales o excepciones a carencia de novedad	-		

VIII-2-1	**Declaración: Derecho a solicitar y ser otorgado una patente.** Declaración en cuanto al derecho de la solicitante, así como la fecha de presentación internacional, a solicitar y a que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en caso de que no sea apropiada la declaración bajo la Regla 4.17(iv): Nombre (APELLIDO, Nombre)	en relación con esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a solicitar y otorgársele una patente por virtud de lo siguiente:
VIII-2-1(iv)		una cesión de DEGNAN, Andrew P. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de julio de 2004 (29.07.04)
VIII-2-1(iv)		una cesión de HAN, Xiaojun a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 10 de septiembre de 2004 (10.09.04)
VIII-2-1(iv)		una cesión de DUBOWCHIK, Gene M.a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de julio de 2004 (29.07.04)
VIII-2-1(iv)		una cesión de MACOR, John E. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de julio de 2004 (30.07.04)
VIII-2-1(x)	Esta declaración se hace con el propósito de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de Norteamérica

VIII-3-1	**Declaración: Derecho a reivindicar prioridad** Declaración respecto al derecho del solicitante así como a la fecha de presentación, para reclamar prioridad de la solicitud anterior especificada a continuación, donde el solicitante no es el que envió la solicitud anterior o cuando el nombre del solicitante cambió desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(iii) y 51bis.1(a)(iii)). Nombre	en relación con esta solicitud internacional BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY tiene derecho a solicitar prioridad de la solicitud anterior No. 60/557,408 en virtud de lo siguiente
VIII-3-1(iv)		una cesión de DEGNAN, Andrew P. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de julio de 2004 (29.07.04)
VIII-3-1(iv)		una cesión de HAN, Xiaojun a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 10 de septiembre de 2004 (10.09.04)
VIII-3-1(iv)		una cesión de DUBOWCHIK, Gene M.a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 29 de julio de 2004 (29.07.04)
VIII-3-1(iv)		una cesión de MACOR, John E. a BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, fechada el 30 de julio de 2004 (30.07.04)
VIII-3-1(x)	Esta declaración se hace con el propósito de:	todas las designaciones

10260 PCT
PETITORIO PCT — Duplicado del Original

IX	**Lista de verificación**	Número de hojas	archivo(s)electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Petitorio (incluyendo hojas de declaración)	12	√
IX-2	Descripción (excluyendo la parte del listado de secuencias)	136	-
IX-3	Reivindicaciones	12	-
IX-4	Extracto	1	√
IX-5	Dibujos	0	-
IX-7	TOTAL	161	
	Items adjuntos	Documento(s) anexos	Archivo(s) electrónicos anexos
IX-8	Hoja de cálculo de derechos	√	-
IX-17	Medio físico PCT-SAFE	-	√
IX-18	Otro	Recepción de tarjeta	
IX-18	Otro	Certificación de correo urgente	
IX-18	Otro	Certificación de firma	
IX-19	Figura de los dibujos que debe acompañar el extracto		
IX-20	Lengua de presentación de solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma de la solicitante o apoderado o representante común	(firmado)	
X-1-1	Nombre (Apellido, Nombre)	MAKUJINA, Shah	
X-1-2	Nombre del firmante		
X-1-3	Capacidad		
X-2	Firma de la solicitante o apoderado o representante común		
X-2-1	Nombre (Apellido, Nombre)		
X-2-2	Nombre del firmante		
X-2-3	Capacidad		

10260 PCT
PETITORIO PCT

Duplicado del Original

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA SOLAMENTE

10-1	Fecha de recibo real de la solicitud internacional propuesta		
10-2 10-2-1 10-2-2	Dibujos: Recibido: No recibido:		
10-3	Fecha corregida de la recepción actual debida a documentos o dibujos recibidos más tarde pero oportunamente que complican la solicitud internacional propuesta		
10-4	Fecha de la recepción oportuna de las correcciones requeridas en virtud del Artículo 11(2) del PCT		
10-5	Autoridad de búsqueda internacional		ISA/EP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague el derecho de búsqueda		

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL SOLAMENTE

11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la oficina internacional.		

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAURA O KNOBL

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAURA O KNOBL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

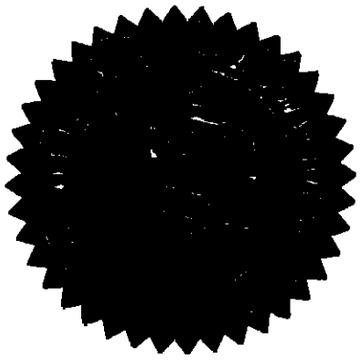
6. THE 13TH DAY OF JANUARY 2006

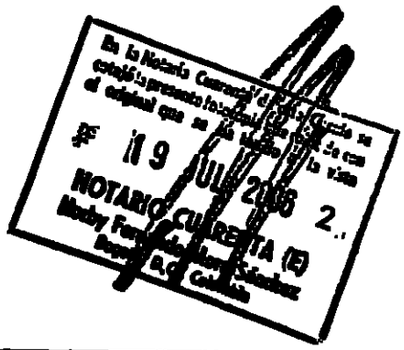
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A248886

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, lemas comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy 200_

Firma

Nombre

Cargo

Es la Notaría Cuarenta de este Círculo una copia fotográfica tomada de un escrito que se le presentó y el original que se ha tenido a la vista.
19 JUL. 2006
NOTARIO CUARENTA (E)
Nerby Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C., Colombia

POWER OF ATTORNEY

I (We) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in Princeton, New Jersey, USA

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, emendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 11th day Jan of 2006

Signature Suzanne E. Babajko

Name Suzanne E. Babajko

Title Senior Patent Counsel

379

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 11 day of January of 2006 personally appeared before me SUZANNE E. BABAJKO

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
SENIOR PATENT COUNSEL

of BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this 11th day of January of 2006
personally appeared before me
Suzanne E. Babajko
who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Maura O. Knobl
Notary Public
MAURA O. KNOBL
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires July 25, 2006
Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

En la Notaría Cuarenta de este Círculo se extiende la presente fotocopia con destino al original que se ha tenido a la vista
19 JUL. 2006
NOTARIO CUARENTA (E)
Nanby Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C., Colombia

3A 380

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en **Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América.**

APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PUBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
MAURA O KNOBL

3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE:
NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY

4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE:
MAURA O KNOBL, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY

6. EL 13 DE ENERO DE 2006

7. POR: John E. McCormac, CPA, TESORERO DE NEW JERSEY

8. NO. A248886

9. SELLO/TIMBRE:

10. FIRMA

(Firma)



381-382

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098582- -00000-0000
Fec: 2006-09-29 17:18:44 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEVII
Eva: 370 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 391

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (✓) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
-Descripción de la invención.	( )	(✓)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(✓)
COMPLETA (✓) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

382

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 383

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	06 98582
	Solicitud internacional	PCT/US2005/010330
	Fecha inicio fase nacional	29/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1908
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 07 NOV. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado