Industria
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-171786- -00000-0000

Fecha: 2013-07-19 16:02:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

13 · 171786

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"INHIBIDORES DE LA FAAH"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/12**

71. SOLICITANTE **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC**

DOMICILIO CAMBRIDGE, ESTADO DE MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 19 JUL 2013

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-171786- -00000-0000
Fecha: 2013-07-19 16:02:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

sivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL-PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2011/066972	Fecha 22/12/11
	Publicación Internacional No.	WO 2012/088469 A1	Fecha 28/06/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
	"INHIBIDORES DE LA FAAH"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
	C07D 401/12		
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor.		Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	301 Binney Street, Cambridge, MA 02142, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Cambridge	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Massachusetts	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HUDSON	Colleen	Estados Unidos de América
2. BARDEN	Timothy	Estados Unidos de América
3. JIA	James	Estados Unidos de América
4. MERMERIAN	Ara	Estados Unidos de América
5. PENG	Bo	China
6. YANG	Jane	Estados Unidos de América
7. YU	Xiang, Y.	Estados Unidos de América
8. SPROTT	Kevin	Estados Unidos de América
9. FRETZEN	Angelika	Alemania

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Massachusetts	Malden	1. 146 Clifton Street, Apt. 7, Malden, MA 02148, Estados Unidos de América.
		Salem	2. 19 Intervale Road, Salem, MA 01970, Estados Unidos de América.
		Somerville	3. 209 Highland Avenue, Apt. #3, Somerville, MA 02143, Estados Unidos de América.
		Melrose	4. 18 Island Hill Avenue, Unit 212, Melrose, MA 02176, Estados Unidos de América
		Arlington	5. 282 Gray Street, Arlington, MA 02476, Estados Unidos de América.
		Boxborough	6. 104 Burroughs Road, Boxborough, MA 01719, Estados Unidos de América.
		Acton	7. 2 Whispering Way, Acton, MA 01720, Estados Unidos de América.
		Needham	8. 40 Rolling Lane, Needham, MA 02492, Estados Unidos de América.
		Somerville	9. 7 Avon Street Somerville, MA 02143, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10 **(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América	US	61/426,362	10/12/22
2. Estados Unidos de América	US	61/446,808	11/02/25

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	**Universidades públicas o privadas**	**Entidades sin ánimo de lucro**
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14 **COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO** **N°** 13-0065228 **Fecha** 02-07-2013

15 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 **ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD**

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 330
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 39
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

VER ANEXO CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 13 7 19	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-171786	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:
Folio (3) Anexos

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0065228

Bogotá D.C., Julio 02 de 2013 - 15:03:42

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561170304	02/07/2013	17.425.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-171786- -00000-0000
Fecha: 2013-07-19 16:02:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-171786- -00000-0000

Fecha: 2013-07-19 16:02:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

INHIBIDORES DE LA FAAH

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se relaciona con compuestos útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La descripción proporciona, además, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la descripción y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Los compuestos de la invención se describen en la Tabla 1.

SECTOR: Quimico Farmacéutico. Compuestos derivados de indol y azaindol útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y composiciones farmaceuticas que los comprenden.

INHIBIDORES DE LA FAAH

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a las solicitudes provisionales de patente estadounidense Nº. de serie 61/426,362, presentada el 22 de diciembre de 2010 y 61/446,808, presentada el 25 de febrero de 2011. Se incorpora a la presente el contenido total de las solicitudes antemencionadas mediante esta referencia.

CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se relaciona con compuestos de indol y azaindol útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La descripción proporciona, además, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la descripción y los métodos para usar las composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

ANTECEDENTES

El sistema endocannabinoide (eCB) se ha implicado en una variedad de procesos que incluyen la señalización celular, la codificación de memoria, los mecanismos de compensación, y las respuestas antiinflamatorias e inmunosupresoras. El sistema eCB comprende al menos dos receptores: el

receptor cannabinoide CB1, ampliamente distribuido en el cerebro y presente en algunos órganos periféricos, y el receptor CB2, que se encuentra principalmente en la periferia y el sistema inmunológico, y en algunas regiones del cerebro. Los agonistas endógenos de estos receptores son los cannabinoides endógenos (eCB), una familia de lípidos que comprende el ácido graso anandamida (AEA), así como otros ácidos grasos.

Las enzimas de degradación endocannabinoides, incluida la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), son responsables de la escisión y la desactivación de eCBs *in vivo*. La FAAH es una proteína de membrana integral que se expresa en altos niveles en varias regiones del cerebro, especialmente en las neuronas del hipocampo, cerebelo, neocórtex y bulbo olfatorio. La FAAH es la principal enzima responsable de la hidrólisis de la AEA *in vivo* y también es capaz de hidrolizar una amplia variedad de otros sustratos. Se sabe que la inhibición de la FAAH puede conducir al aumento de los ácidos grasos, que incluyen AEA, lo que podría mejorar las señales de los cannabinoides dentro del sistema eCBs. También se demostró que una serie de amidas de ácidos grasos puede inducir analgesia en modelos animales de dolor agudo y crónico. Por lo tanto, aumentar el nivel de AEA y otras amidas de ácidos grasos (por ejemplo, *N*-palmitoil etanolamida, *N*-oleoiletanol amida y oleamida) mediante la inhibición de la FAAH puede conducir a un aumento en el umbral nociceptivo. Por estas razones, los inhibidores de la FAAH son útiles en el tratamiento del dolor. Los inhibidores de la FAAH también pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos relacionados con la desregulación del sistema eCB (por ejemplo, depresión, ansiedad,

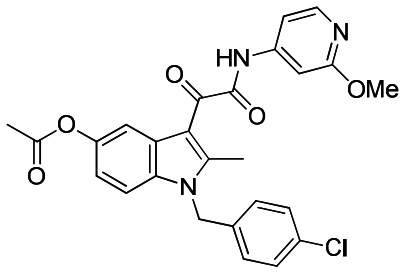
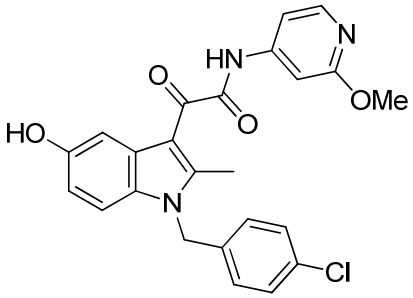
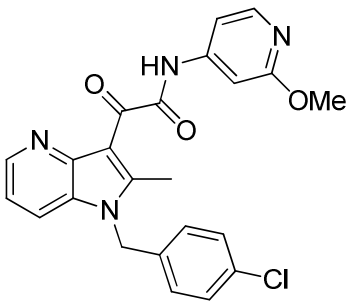
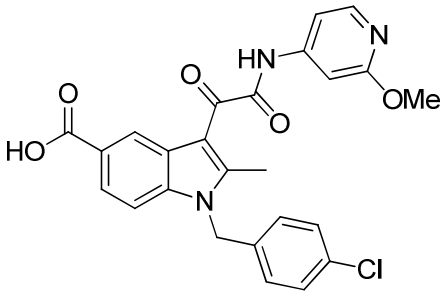
trastornos alimenticios, trastornos gastrointestinales y cardiovasculares, inflamación, insulto excitotóxico, traumas cerebrales y fibromialgia), y puede evitar algunos de los efectos secundarios típicamente asociados con los agonistas de los receptores CB (por ejemplo, la catalepsia o hipotermia).

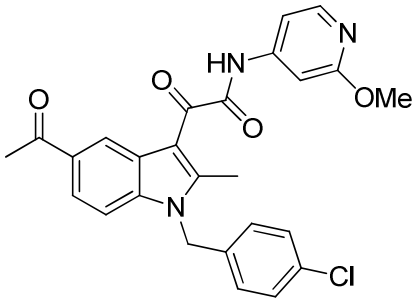
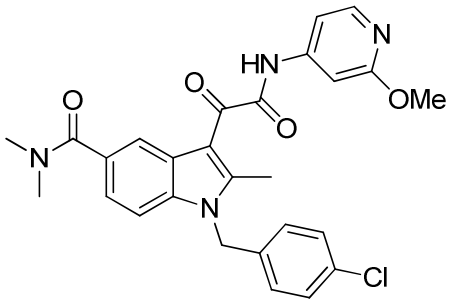
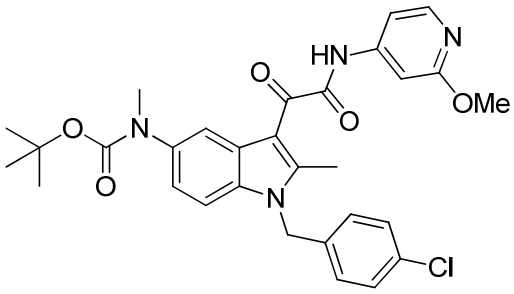
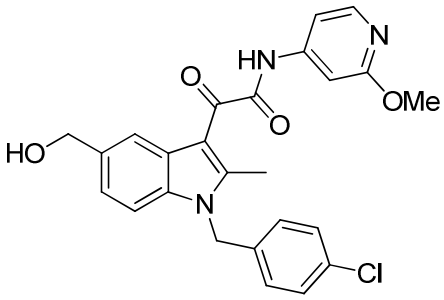
Además, estudios previos demostraron que los eCB pueden controlar la espasticidad y ofrecer neuroprotección en modelos de esclerosis múltiple de roedores. Por lo tanto, ciertos inhibidores de la FAAH pueden ser agentes útiles para el tratamiento de los síntomas o para lograr cambios de modificación de la enfermedad en la esclerosis múltiple. También hay evidencia de que cuando la actividad de FAAH se reduce o está ausente, AEA actúa como un sustrato para COX-2, lo que puede convertirla en una prostamida. Por lo tanto, ciertas prostamidas pueden elevarse en presencia de un inhibidor de FAAH. Dado que ciertas prostamidas se asocian con la reducción de la presión intraocular y la hipotensividad ocular, los inhibidores de la FAAH también pueden ser agentes útiles para el tratamiento del glaucoma.

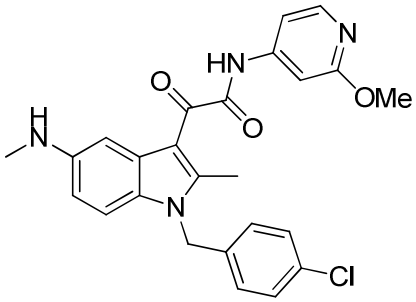
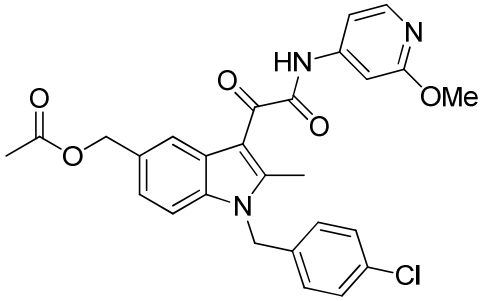
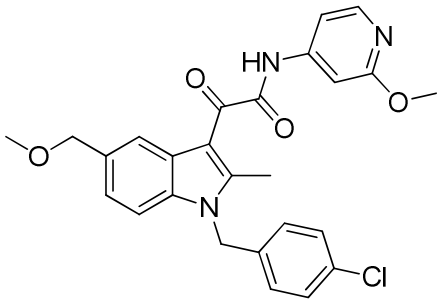
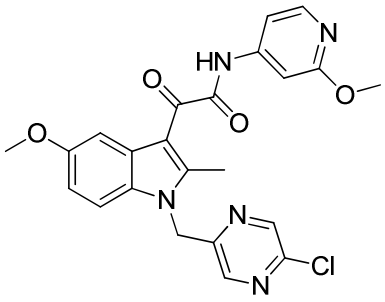
SUMARIO

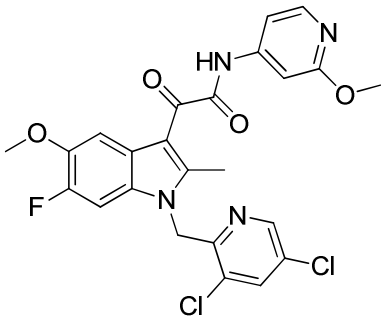
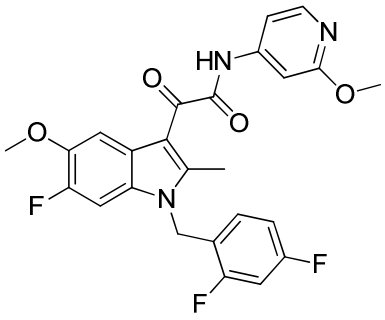
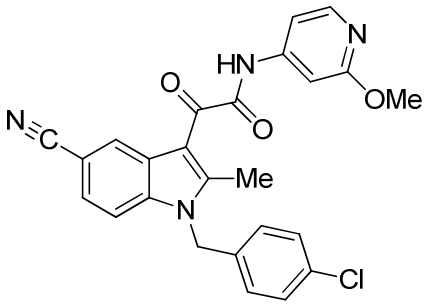
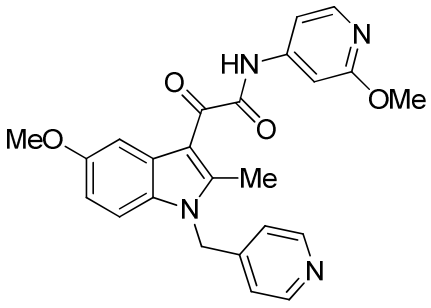
Los compuestos de la presente descripción y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la FAAH. Estos se seleccionan del grupo que consiste de:

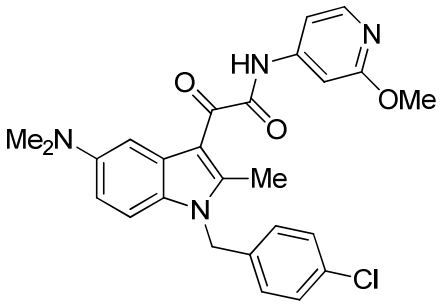
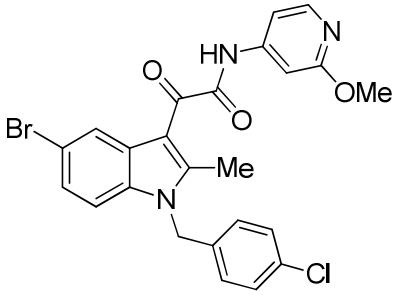
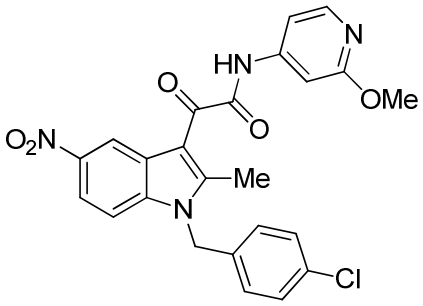
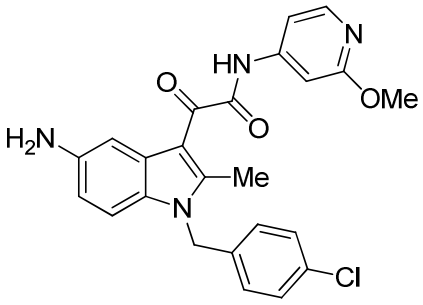
(Tabla I)

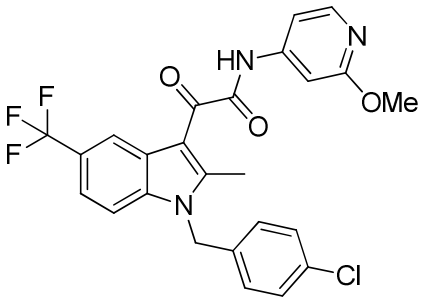
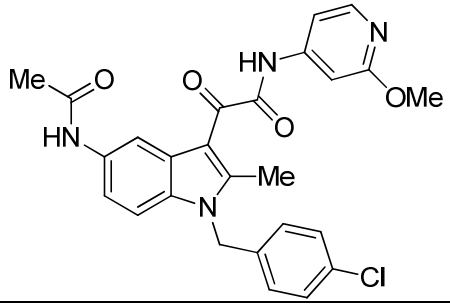
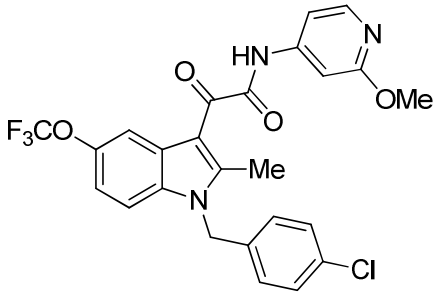
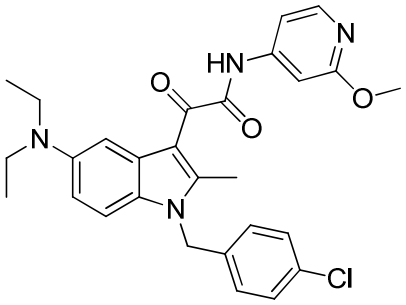
ESTRUCTURA	Número del compuesto
	1
	2
	3
	4

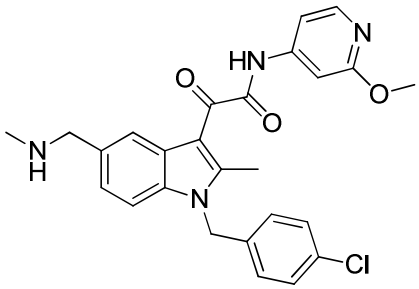
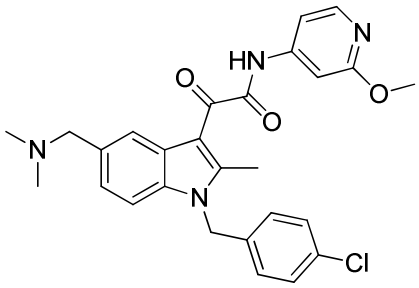
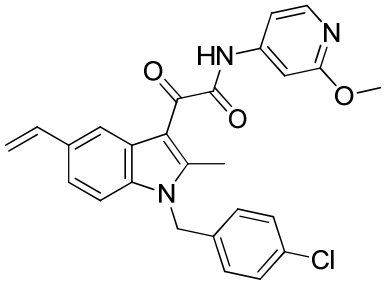
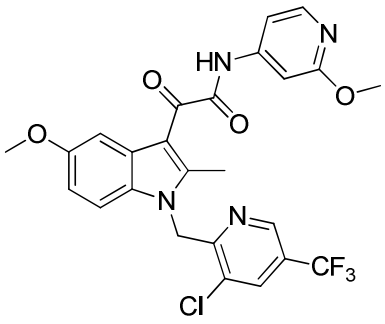
	5
	6
	7
	8

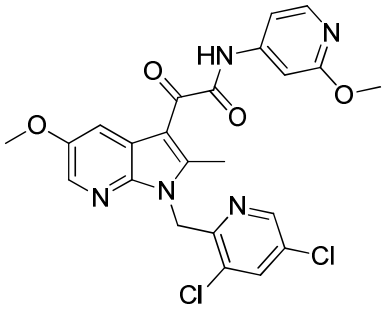
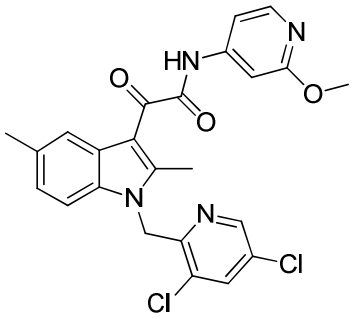
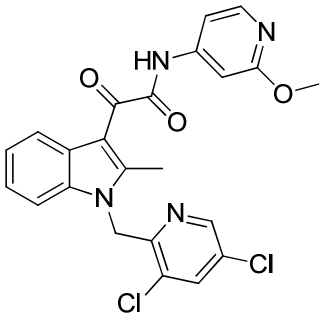
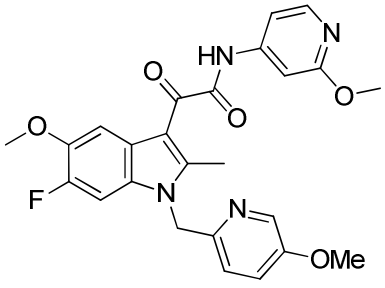
	9
	10
	11
	12

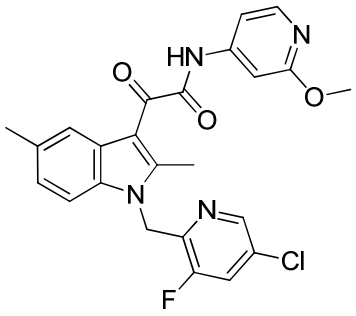
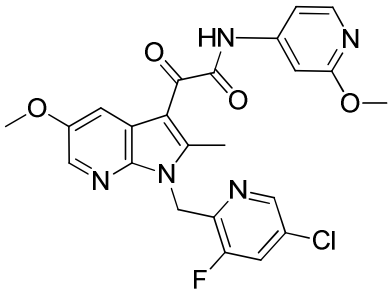
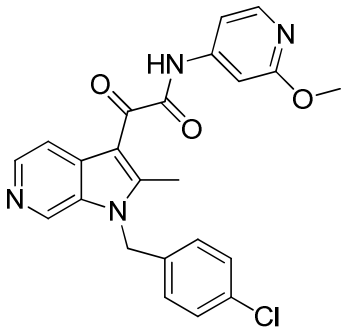
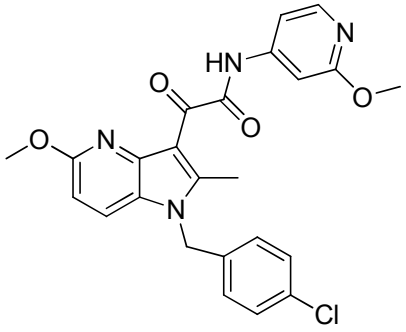
	13
	14
	15
	16

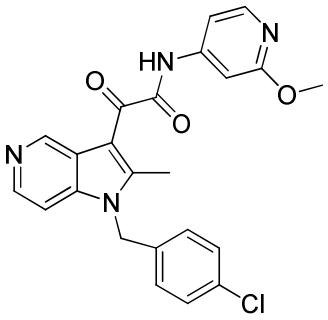
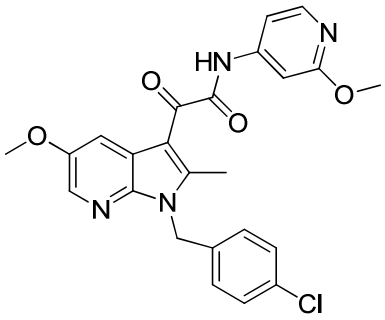
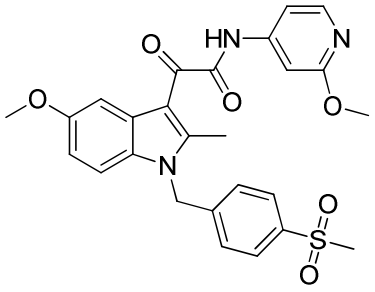
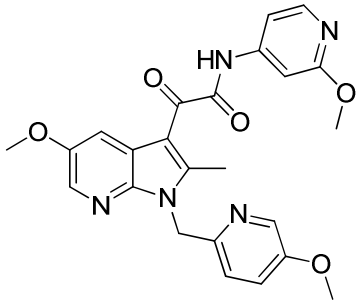
	17
	18
	19
	20

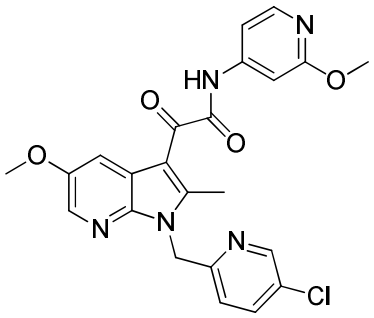
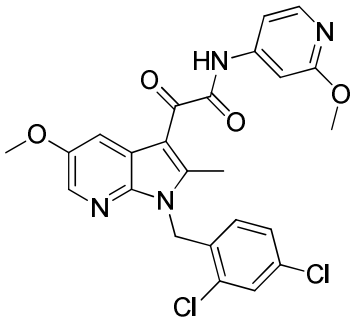
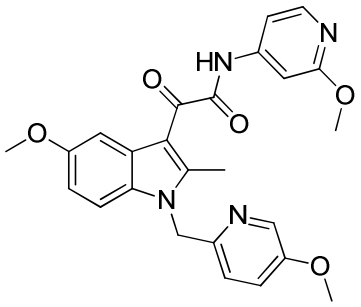
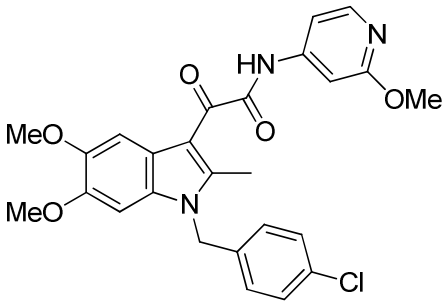
	21
	22
	23
	24

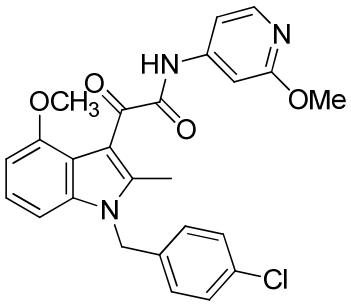
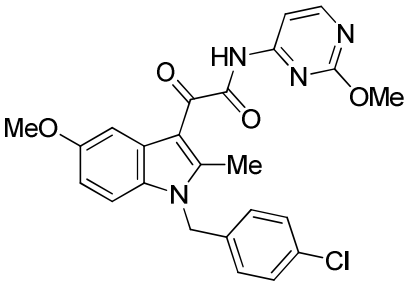
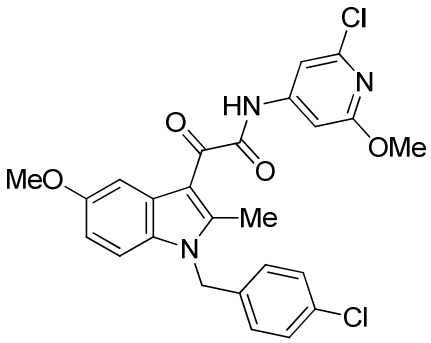
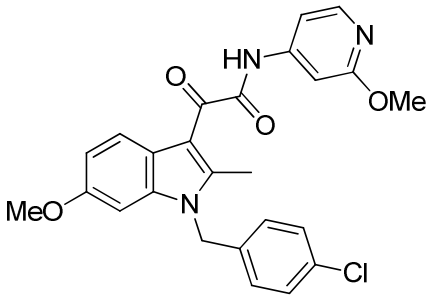
	25
	26
	27
	28

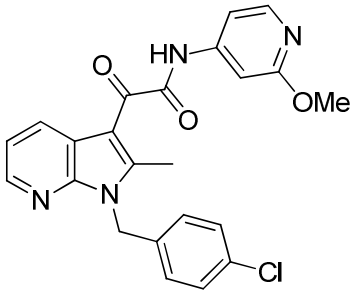
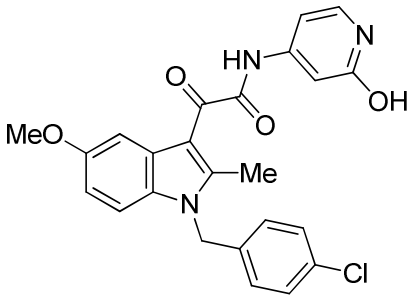
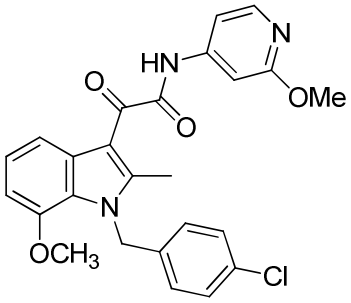
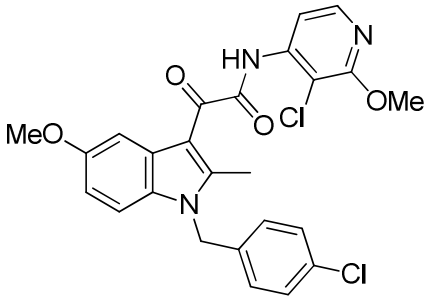
	29
	30
	31
	32

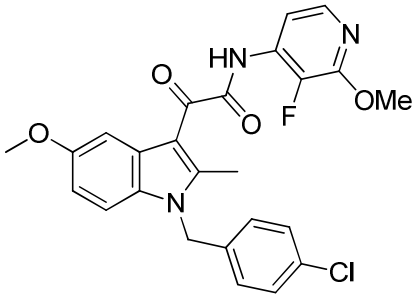
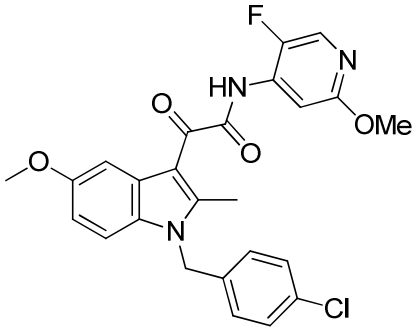
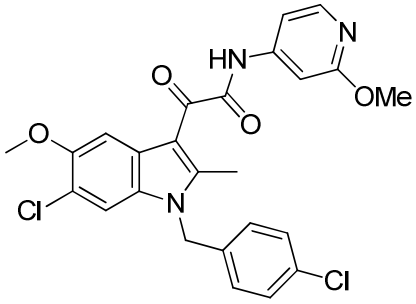
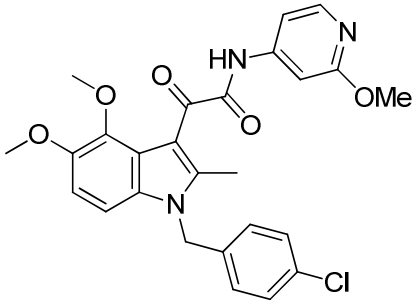
	33
	34
	35
	36

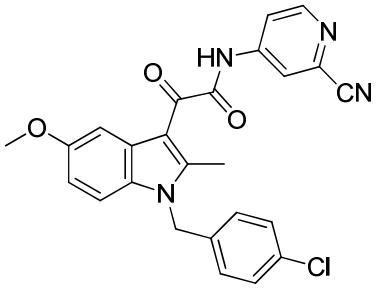
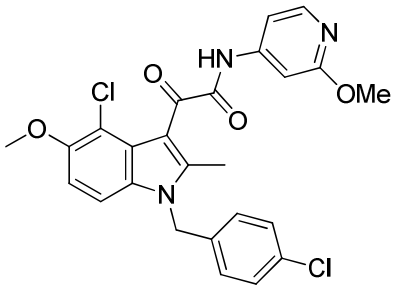
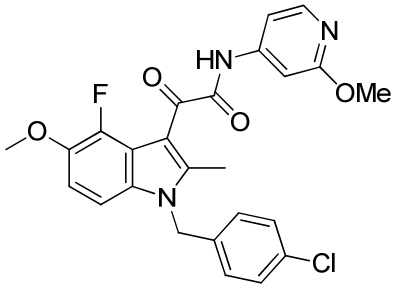
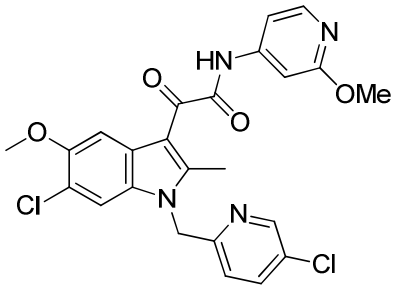
	37
	38
	39
	40

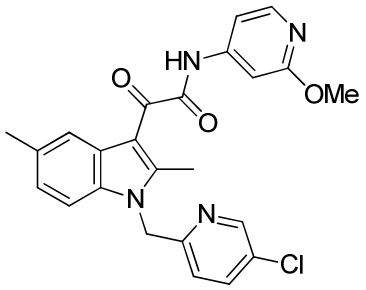
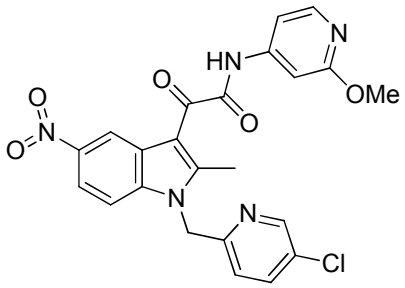
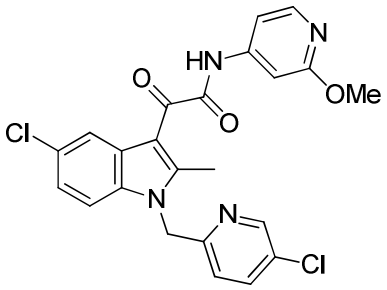
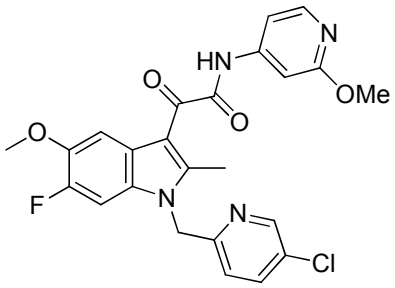
	41
	42
	43
	44

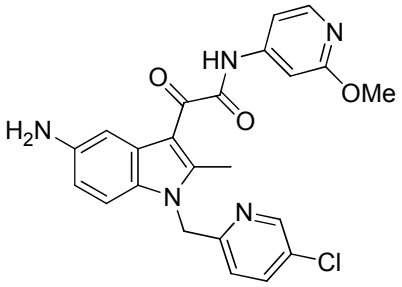
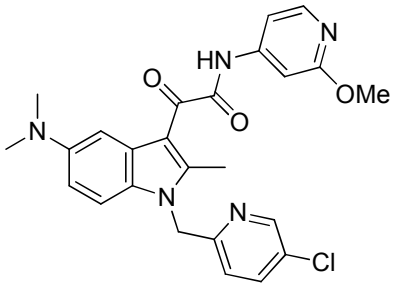
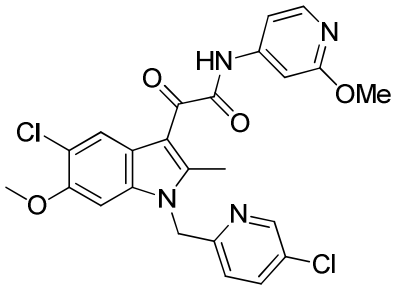
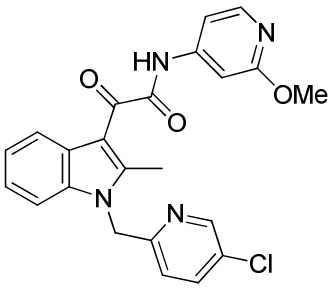
	45
	46
	47
	48

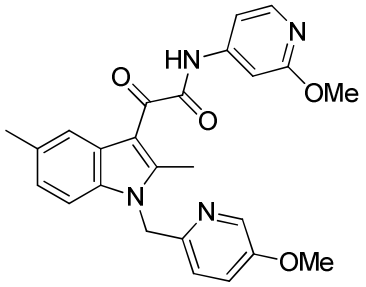
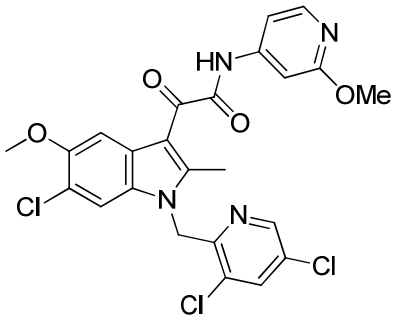
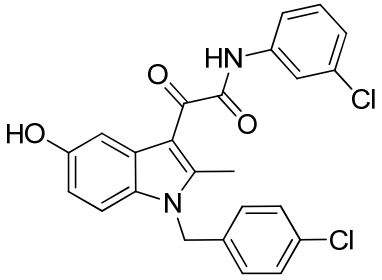
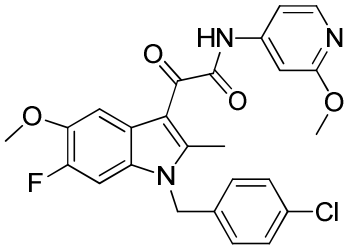
	49
	50
	51
	52

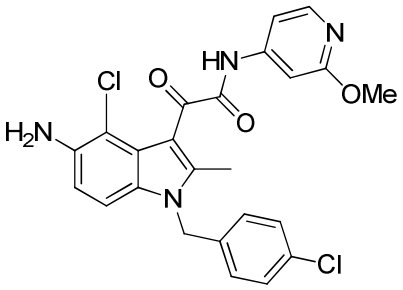
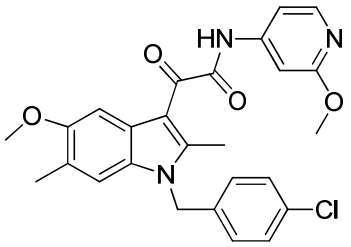
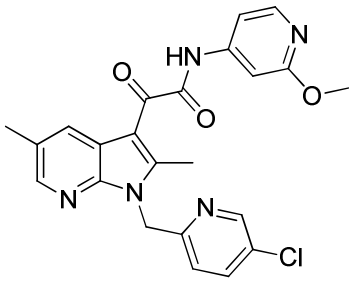
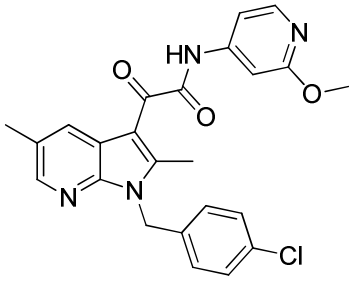
	53
	54
	55
	56

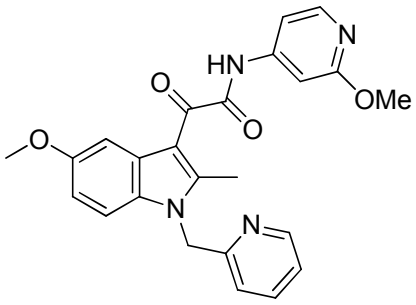
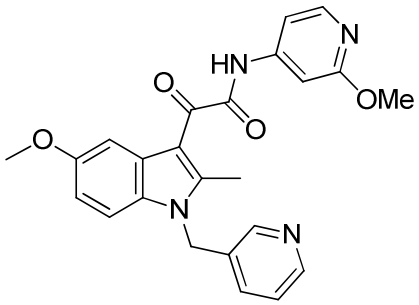
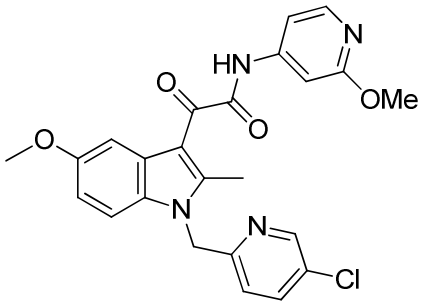
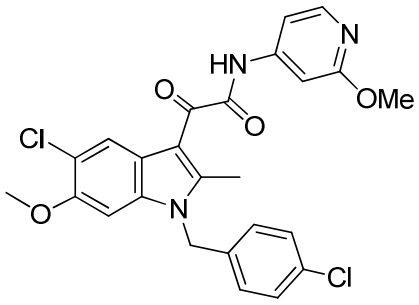
	57
	58
	59
	60

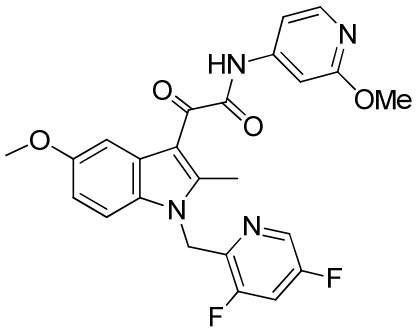
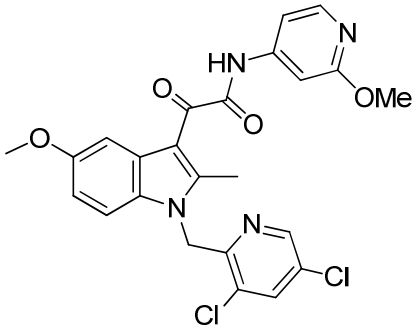
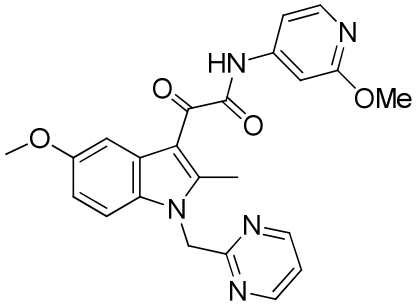
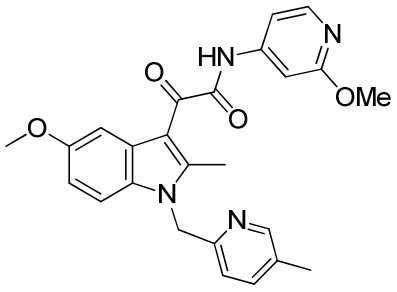
	61
	62
	63
	64

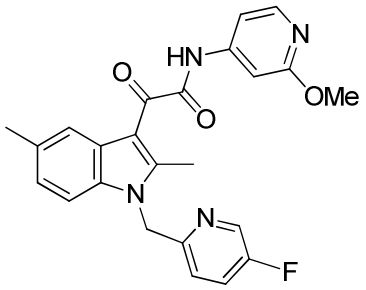
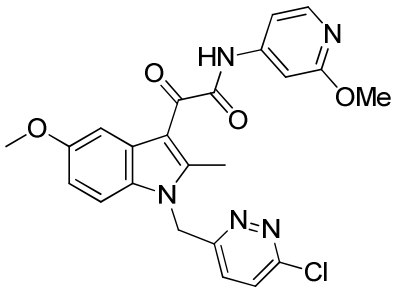
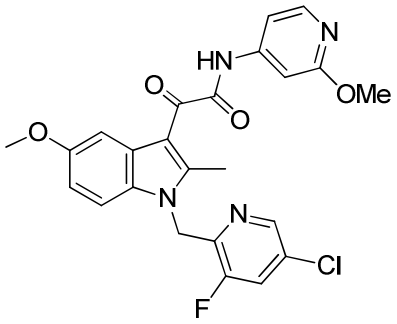
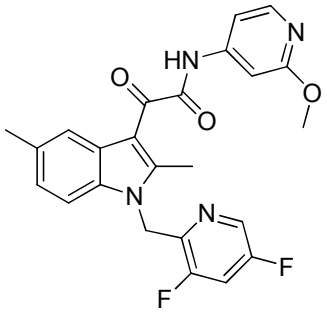
	65
	66
	67
	68

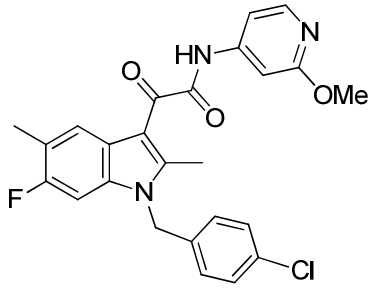
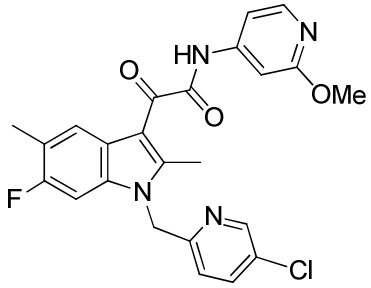
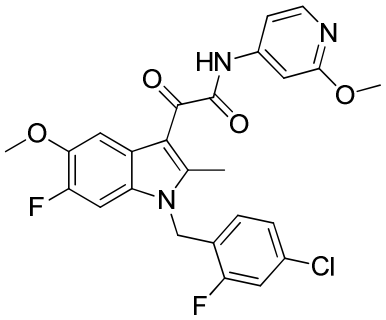
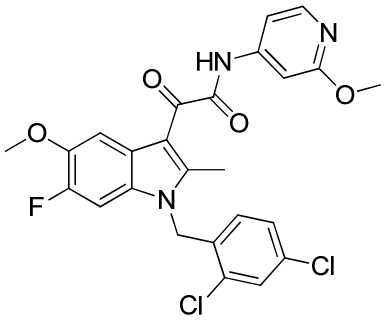
	69
	70
	71
	72

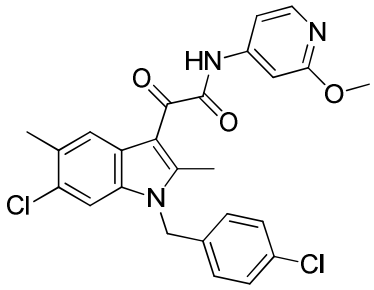
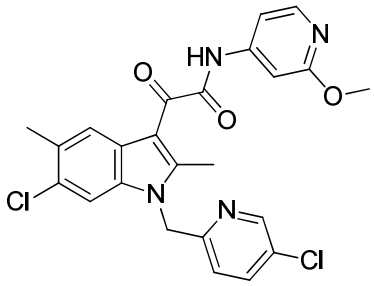
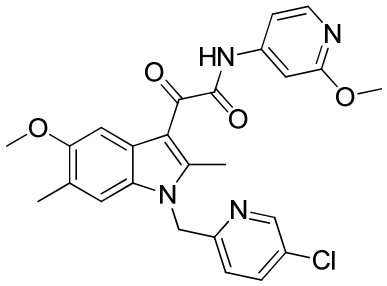
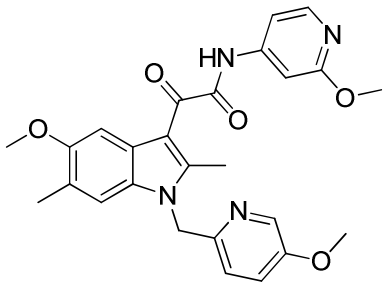
	73
	74
	75
	76

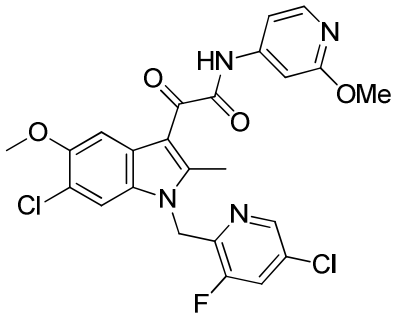
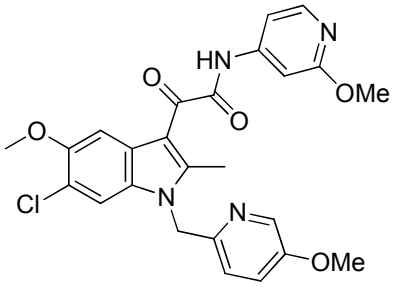
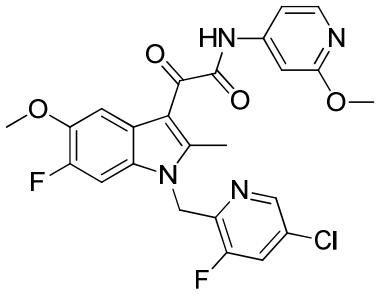
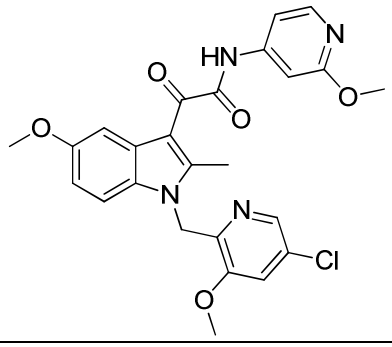
	77
	78
	79
	80

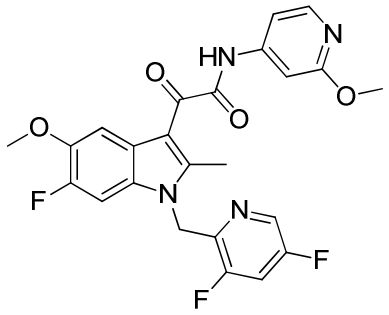
	81
	82
	83
	84

	85
	86
	87
	88

	89
	90
	91
	92

	93
	94
	95
	96

	97
	98
	99
	100

	101

Un aspecto adicional de la descripción incluye las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos de la Tabla 1, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otro aspecto, los compuestos de la Tabla 1 que se describen en la presente y sus composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles en métodos para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades o síntomas de enfermedades que incluyen dolor, inflamación, enfermedades neurológicas o progresivas del sistema nervioso central y enfermedades autoinmunes.

En otro aspecto, los compuestos de la Tabla 1 y sus composiciones farmacéuticas se pueden usar en terapia combinada.

La invención se relaciona también con métodos para el tratamiento o prevención del dolor, trastornos autoinmunes, estados o indicios de enfermedades que se vean acompañados por procesos inflamatorios, enfermedades o trastornos digestivos; prurito; síndromes relacionados con el abuso de sustancias, trastornos,

enfermedades o síntomas de síndrome de abstinencia, trastornos psiquiátricos, trastornos neurológicos o neurodegenerativos, trastornos oculares, trastornos relacionados con el apetito, trastornos ginecológicos, trastornos del aparato urinario y trastornos del sueño, mediante el uso de uno de los compuestos o composición farmacéutica de la invención, ya sea por separado o en un tratamiento combinado.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se hará referencia en detalle a ciertas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conjunto con las modalidades descritas, se entenderá que no están destinadas a limitar la invención a esas modalidades. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse en el alcance de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones. La presente invención no se limita a los métodos y materiales descritos en la presente sino que incluye todos los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente que se podrían usar en la práctica de la presente invención. En el caso de que una o más de las referencias bibliográficas incorporadas, patentes u otros materiales similares difieran de o contradigan esta solicitud, que incluyan pero no se limiten a los términos definidos, el uso del término, las técnicas descritas o similares, esta solicitud prevalecerá.

Descripción de los compuestos ilustrativos:

Definiciones y terminología general

Para esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo a los elementos de la tabla periódica, versión CAS, y el *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª ed. (1994). Además, los principios generales de la química orgánica se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., Smith, M. B. y March, J., eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, que se incorporan a la presente descripción mediante esta referencia en su totalidad.

Como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra generalmente más adelante, o, como se ejemplifica, por clases, subclases, y especies particulares de la invención. La frase “opcionalmente sustituido” se usa intercambiablemente con la frase “sustituido o insustituido”. En general, el término “sustituido” se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente específico. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica o se define

como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente no se encuentra sustituido. Como será evidente para un experto en la técnica, los grupos tales como -H, halógeno, $-NO_2$, –CN, –OH, $–NH_2$ o $–OCF_3$ no serían grupos sustituibles.

La frase “hasta”, como se usa en la presente, se refiere a cero o cualquier número entero que es igual o menor que el número que sigue a la frase. Por ejemplo, opcionalmente sustituido con “hasta 3” significa sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Como se describe en la presente, un intervalo de números específicos de átomos incluye cualquier entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos. Una persona con experiencia en la técnica entenderá que cuando un grupo se caracteriza como sustituido (opuesto a opcionalmente sustituido) con, por ejemplo, “hasta 3” sustituyentes, únicamente puede sustituirse con 1, 2 o 3 sustituyentes.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier posición, su definición en cada caso es independiente de todos los otros casos.

La selección de los sustituyentes y las combinaciones consideradas por esta descripción son solamente los que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. Tales selecciones y combinaciones serán evidentes para aquellos con habilidades ordinarias en la materia y pueden determinarse sin una excesiva experimentación. El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando

se someten a condiciones que permitan su producción, detección, y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación, y uso para una o más de los propósitos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 25°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, por al menos una semana.

Un compuesto, tal como los compuestos de la invención u otros compuestos descritos en la presente, pueden estar presentes en su forma libre (por ejemplo, una forma amorfa o polimorfo). Bajo ciertas condiciones, los compuestos también pueden formar sales y/o otras formas cristalinas de múltiples componentes (por ejemplo, solvatos (por ejemplo, hidratos) y co-cristales). Tal como se usa en la presente, el término co-forma es sinónimo del término forma cristalina de múltiples componentes. Cuando uno de los componentes de la co-forma claramente transfirió un protón al otro componente, se hace referencia a la co-forma resultante como "sal". Cuando ambos compuestos en una forma cristalina de varios componentes son independientemente sólidos a temperatura ambiente, la co-forma resultante se conoce como un "co-cristal". En los co-cristales, no se lleva a cabo transferencia de protones entre los diferentes componentes de la co-forma. La formación de una sal o un co-cristal se determina mediante el tamaño de la diferencia de los pKa entre los socios que forman la mezcla. Como se usa en la presente, un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto descrito en la

presente (o sus sales o sus co-cristales). Un "hidrato" es un tipo particular de solvato en el que el solvente es agua. Los ejemplos de solventes que pueden formar solvatos incluyen, pero no se limitan a: agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), *N,N*-dimetilformamida (DMF).

A menos que solo uno de los isómeros se dibuje o se nombre específicamente, se entiende que las estructuras descritas en la presente también incluyen todas las formas estereoisoméricas de la estructura (por ejemplo, enantiómeros, diastereoisómeros, atropoisómeros e isómeros *cis y trans*), por ejemplo, configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, configuraciones *Ra* y *Sa* para cada eje asimétrico, configuraciones de doble enlace *(Z)* y *(E)*, e isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, el alcance de la presente descripción comprende los isómeros estereoquímicos solos, así como los racematos y las mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros e isómeros *cis-trans* (doble enlace o conformación) de los presentes compuestos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente descripción se encuentran dentro del alcance de la descripción.

La presente descripción abarca, además, los compuestos isotópicamente marcados, los que son idénticos a aquellos descritos en la presente, pero que se diferencian porque uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de

cualquier átomo o elemento particular, como se especifica, se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ilustrativos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I e ^{125}I, respectivamente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en tejidos del sustrato y/o compuesto. Los isótopos titrio (es decir, ^{3}H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su fácil preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida) y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F, son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos de la presente al sustituir un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los términos “alifáticos” o “grupo alifático”, como se usan en la presente, significan una cadena de hidrocarburos de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que

contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se indique de otra forma, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aun otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos y en aun otras modalidades los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos específicos de grupos alifáticos incluyen de modo no taxativo: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, butenilo, propargilo, acetileno y similares.

El término “alquilo”, como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo contiene 1–20 átomos de carbono (por ejemplo, 1–20 átomos de carbono, 1–10 átomos de carbono, 1–8 átomos de carbono, 1–6 átomos de carbono, 1–4 átomos de carbono o 1–3 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de

cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble carbono-carbono, sp^2, donde el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o, alternativamente, orientaciones “E” y “Z”. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquenilo contiene 2–20 átomos de carbono (por ejemplo, 2–20 átomos de carbono, 2–10 átomos de carbono, 2–8 átomos de carbono, 2–6 átomos de carbono, 2–4 átomos de carbono o 2–3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, vinilo, alilo y similares.

El término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono *sp*. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquinilo contiene 2–20 átomos de carbono (por ejemplo, 2–20 átomos de carbono, 2–10 átomos de carbono, 2–8 átomos de carbono, 2–6 átomos de carbono, 2–4 átomos de carbono o 2–3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo y similares.

El término “carbocíclico” se refiere a un sistema de anillo formado solamente por átomos de carbono e hidrógeno. A menos que se especifique lo contrario, a través de toda esta descripción, carbociclo se usa como sinónimo de “carbociclo no-aromático” o “cicloalifático”). En algunos casos, el término puede usarse en la frase “carbociclo aromático” y en este caso se refiere a un “grupo arilo” como se define más adelante.

El término “cicloalifático” (o “carbociclo no-aromático”, “carbociclilo no-aromático”, “carbocíclico no-aromático”) se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalifático puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, espiro o puenteado. En una modalidad, el término “cicloalifático” se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3–C_{12} o un hidrocarburo bicíclico C_7–C_{12}. En algunas modalidades, cualquier anillo individual en un sistema de anillos bicíclico o tricíclico tiene 3–7 miembros. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

El término “cicloalifático” incluye, además, sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo carbocíclico no aromático se puede fusionar a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos o combinaciones de ellos, siempre que el radical o punto de unión esté en el anillo carbocíclico no aromático.

El término "heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico"), como se usa en la presente, se refiere a un sistema cíclico en el cual uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado de forma independiente que está

completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, a lo largo de esta descripción, heterociclo se usa como sinónimo de "heterociclo no aromático". En algunos casos, el término se puede usar en la frase "heterociclo aromático" y en este caso se refiere a un "grupo heteroarilo" tal como se define más adelante. El término heterociclo también incluye espiro fusionados o sistemas de anillos heterocíclicos con puente. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas modalidades, el heterociclo tiene 3–18 miembros del anillo en los que uno o más o miembros del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, y cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros del anillo. En otras modalidades, un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3–7 miembros del anillo (2–6 átomos de carbono y 1–4 heteroátomos) o un biciclo que tiene 7–10 miembros del anillo (4–9 átomos de carbono y 1–6 heteroátomos). Los ejemplos de sistema de anillos heterocíclico bicíclico incluyen, de modo no taxativo: adamantanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo.

Como se usa en la presente, el término "heterociclo" también incluye los sistemas de anillos policíclicos en donde el anillo heterocíclico se fusiona con uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos aromáticos o no aromáticos , o con combinaciones de estos, siempre y cuando el radical o el punto de unión esté en el anillo heterocíclico.

Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, de modo no taxativo, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofuranoilo, 3-tetrahidrofuranoilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo; y los siguientes biciclos: 3-1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Como se usa en la presente, el término “arilo” (como en “anillo arilo” o “grupo arilo”) usado solo o como parte de un resto más grande, como en “aralquilo”, “aralcoxi”, “ariloxialquilo”, se refiere a un sistema de anillo carbocíclico en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y tiene un solo punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, un grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y contener de 6-18 miembros del anillo. El término también incluye los sistemas de anillos policíclicos donde el anillo de arilo se fusiona con uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, siempre y cuando el radical o punto de unión se encuentren en el anillo de arilo. Los ejemplos de anillos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralina, fluorenilo

y antraceno. Un “aralquilo” opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la parte alquilo como en la arilo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, tal como se usa en esta descripción, un aralquilo opcionalmente sustituido está unido al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y opcionalmente sustituido en la parte arilo. El mismo principio se aplica, por ejemplo, a un aralcoxi sustituido que se uniría al resto de la molécula a través del oxígeno del alcoxi y estaría sustituido en la parte arilo. Un ariloxialquilo sustituido se uniría al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y estaría sustituido en el anillo arilo, que a su vez, se uniría a la cadena alquilo a través de un átomo de oxígeno.

El término "heteroarilo" (o "heteroaromático" o "grupo heteroarilo" o "heterociclo aromático") usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a un sistema de anillos donde al menos un anillo en el sistema es aromático y contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros del anillo y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, un sistema de anillos heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y tener un total de cinco a catorce miembros del anillo. En una modalidad, todos los anillos en un sistema heteroarilo son aromáticos. También se incluyen en esta definición los radicales heteroarilo, donde el anillo heteroarilo se fusiona con uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos aromáticos o no aromáticos , o combinaciones de estos, siempre y cuando el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heteroarilo. Un sistema heteroaromático 6,5

bicíclico, como se usa en la presente, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros fusionado a un segundo anillo de cinco miembros en el que el radical o punto de unión se encuentra en el anillo de seis miembros.

Los anillos heteroarilo incluyen, de modo no taxativo, los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo y los siguientes biciclos: benzimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzopiranonilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

Como se usa en la presente, "ciclo" (o "cíclico" o "resto cíclico") abarca sistemas de anillos mono-, bi- y tri-cíclico, que incluyen arilo o heteroarilo, cicloalifáticos, heterocíclicos, cada uno de los cuales se definió previamente.

Los sistemas de anillos bicíclicos "fusionados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos adyacentes en el anillo.

Los sistemas de anillos bicíclicos con "puente" comprenden dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes. Tal como se usa en la presente, el término "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena de átomos que conecta dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (generalmente, pero no siempre, dos átomos de carbono terciario) se conocen como "cabezas de puente". Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos puenteados incluyen, de modo no taxativo, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.03,7]nonilo.

Los sistemas de anillos bicíclicos "espiro" comparten solo un átomo del anillo (generalmente un átomo de carbono cuaternario).

El término "átomo del anillo" se refiere a un átomo, tal como C, N, O o S, que forma parte del anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalifático o un anillo heteroarilo. Un "átomo sustituible del anillo " es un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo unido a al menos un átomo de hidrógeno. El hidrógeno se puede reemplazar opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. De esta manera, el término “átomo del anillo sustituible” no incluye los átomos de carbono o nitrógeno del anillo que se comparten cuando se fusionan dos anillos. Además, "átomo sustituible del anillo" no incluye átomos de carbono o nitrógeno en el anillo cuando la estructura muestra que ellos ya están unidos a uno o más restos

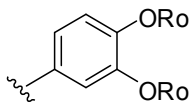
diferentes del hidrógeno y no están disponibles para su sustitución otros átomos de hidrógeno.

"Heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio que incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o heteroarilo, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

En algunas modalidades, dos apariciones independientes de una variable se pueden tomar junto al átomo(s) al cual cada variable se une para formar un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5 - 8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3 - 8 miembros. Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de un sustituyente se toman junto con el(los) átomo(s) al cual cada variable se une incluyen, pero no se limitan a lo siguiente: a) dos apariciones independientes de un sustituyente que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, donde las dos apariciones del sustituyente se toman junto con el átomo al cual ellos están unidos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el grupo está unido al resto de la molécula por un único punto de unión, y b) dos apariciones independientes de un sustituyente que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con esos dos átomos para formar un anillo heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en donde el anillo que se forma tiene dos puntos de unión con

el resto de la molécula.

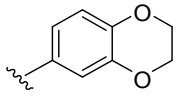
Por ejemplo, cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de R_o como en la Fórmula D1:



D_1

,

estas dos apariciones de OR_o se toman junto con los átomos de carbono a los que ellos están unidos para formar un anillo de 6 miembros que contiene oxígeno fusionado como en la Fórmula D2:



D_2

.

Se puede apreciar que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de un sustituyente se toman junto con el(los) átomo(s) al que está enlazado cada sustituyente y no se pretende que los ejemplos detallados anteriormente sean limitantes.

En algunas modalidades, una cadena alquilo o alifática se puede interrumpir opcionalmente con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad metileno de la cadena alquilo o alifática, se puede reemplazar opcionalmente con dicho átomo o grupo. A menos que se especifique lo contrario, los reemplazos

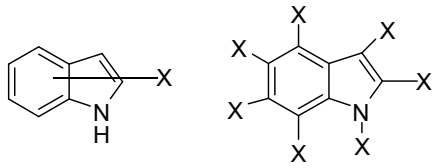
opcionales forman un compuesto químicamente estable. Pueden ocurrir interrupciones opcionales tanto dentro de la cadena y/o en los extremos de la cadena, es decir, tanto en el punto de unión para el resto de la molécula y/o en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales pueden también ser adyacentes entre sí dentro de una cadena siempre que resulte en un compuesto químicamente estable. A menos que se especifique lo contrario, si el reemplazo o interrupción ocurre en un extremo terminal de la cadena, el átomo de reemplazo se une a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si $–CH_2CH_2CH_3$ fuera opcionalmente interrumpidos con –O–, el compuesto resultante puede ser $–OCH_2CH_3$, $–CH_2OCH_3$ o $–CH_2CH_2OH$. En otro ejemplo, si el enlazador divalente $–CH_2CH_2CH_2–$ fue opcionalmente interrumpido con –O–, el compuesto resultante puede ser $–OCH_2CH_2–$, $–CH_2OCH_2–$ o $–CH_2CH_2O–$. Además, los reemplazos opcionales pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un C_3 alifático puede reemplazarse opcionalmente por $–N(R^{\$})–$, –C(O)– y $–N(R^{\$})–$ para formar $–N(R^{\$})C(O)N(R^{\$})–$ (una urea).

En general, el término "vecinal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término "geminal" se refiere a la ubicación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en donde los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

Los términos "terminal" e "interno" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal, cuando el grupo está presente al final del sustituyente sin otra unión al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$–alquilo, es un ejemplo de un grupo carboxi que se usa terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente, al final del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilcarboxi (por ejemplo, alquil–C(O)O– o alquil–O(CO)–) y alquilcarboxiarilo (por ejemplo, alquil–C(O)O–arilo o alquil–O(CO)–arilo-) son ejemplos de grupos carboxi que se usan internamente.

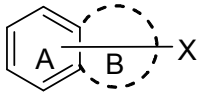
Como se describe en la presente, un enlace procedente de un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema de anillos múltiples (como se muestra más adelante), representa la sustitución de los sustituyentes en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos dentro del sistema de anillos múltiples. Por ejemplo, la Fórmula D3 representa la posible sustitución de cualquiera de las posiciones que se muestran en la Fórmula D4:



D_3 D_4

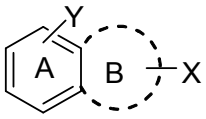
Esto también se aplica a los sistemas de múltiples anillos fusionados a sistemas de anillos opcionales (que estaría representado por las líneas discontinuas). Por ejemplo, en la Fórmula D5, X es un sustituyente opcional tanto

para el anillo A como para el anillo B.



D_5

Sin embargo, si cada uno de dos anillos en un sistema de anillos múltiples tiene diferentes sustituyentes procedentes del centro de cada anillo, entonces, a menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente solo representa la sustitución en el anillo al cual está unido. Por ejemplo, en la Fórmula D6, Y es un sustituyente opcional para el anillo A solamente y X es un sustituyente opcional para el anillo B solamente.



D_6

Como se usa en la presente, los términos “alcoxi” o “alquiltio” se refieren a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi,” por ejemplo, O-alquil) o uno de azufre (“alquiltio,” por ejemplo, S-alquilo). Los términos “alcoxialquilo” C_{n-m}, “alcoxialquenilo” C_{n-m}, “alcoxialifático” C_{n-m} y “alcoxialcoxi” C_{n-m} significan alquilo, alquenilo, alifáticos o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno más grupos

alcoxi, en donde el número total de carbonos entre el alquilo y el alcoxi, alquenilo y alcoxi, alifáticos y alcoxi o alcoxi y alcoxi, según sea el caso, se encuentra entre los valores de n y m. Cuando estos restos se encuentran opcionalmente sustituidos, estos pueden sustituirse en cualquiera de las porciones en ambos lados del oxígeno o azufre. Por ejemplo, un alcoxialquilo C_4 opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ o $-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$; un alcoxialquenilo C_5 puede ser, por ejemplo, $=CHCH_2OCH_2CH_2CH_3$ o $=CHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Los términos “ariloxi”, “ariltio”, “benciloxi” o “benciltio”, se refieren a un grupo arilo o bencilo unido a la molécula o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno (“ariloxi”, “benciloxi,” por ejemplo, –O–Ph, $–OCH_2Ph$) o azufre (“ariltio,” por ejemplo, –S–Ph, $–S–CH_2Ph$). Por ejemplo, los términos “ariloxialquilo”, “benciloxialquilo”, “ariloxialquenilo” y “ariloxialifático” significa alquilo, alquenilo o alifáticos, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos ariloxi o benciloxi, según sea el caso. En este caso, el número de átomos para cada arilo, ariloxi, alquilo, alquenilo o alifáticos se indicará separadamente. Así, un ariloxi(alquilo$C_{1–4}$) de 5–6-miembros es un anillo arilo de 5–6 miembros, unido a través de un átomo de oxígeno a una cadena alquilo $C_{1–4}$ la que, a su vez, está unida al resto de la molécula a través del carbono terminal de la cadena de alquilo $C_{1–4}$.

Un “aralquilo” opcionalmente sustituido puede sustituirse potencialmente en tanto en la parte alquilo como en la arilo. A menos que se indique lo contrario,

tal como se usa en esta descripción, un aralquilo opcionalmente sustituido está unido al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y opcionalmente sustituido en la parte arilo. El mismo principio se aplica, por ejemplo, a un aralcoxi sustituido, que se uniría al resto de la molécula a través del oxígeno del alcoxi y estaría sustituido en la parte arilo. Un ariloxialquilo sustituido se uniría al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y estaría sustituido en el anillo arilo, que a su vez se uniría a la cadena alquilo a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, un grupo ariloxi(alquiloC_3) de 6 miembros opcionalmente sustituido podría ser, por ejemplo, –$(CH_3)_2CH_2$–[*p*-(MeO)-Ph], un heteroariloxi(alquiloC_4) de 6 miembros opcionalmente sustituido podría, por ejemplo, ser –$CH_2CH_2CH_2$–O-(3-F-2-piridilo) o –$CH(CH_3)$–O–CH_2CH_2–(5,6-dimetil-1,3-pirimidina). Si la cadena de alquilo en el grupo "aralquilo" también se encuentra sustituida, esto se indicará específicamente. Por ejemplo, se hace referencia a un heteroariloxi(alquiloC_4) de 6 miembros opcionalmente sustituido que también está opcionalmente sustituido en el alquilo como "un heteroariloxi(alquiloC_4) de 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicha cadena alquiloC_4 está opcionalmente sustituida". Un ejemplo de este último grupo podría ser 5,6-dimetil-1,3-pirimidina-O-$CF(CH_3)$-$CH(OH)CH_2$, donde la cadena alquilo se encuentra sustituida con F y con OH.

Como se usa en la presente, los términos “halógeno” o “halo” significan F, Cl, Br o I.

Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo”, “haloalifático” y “haloalcoxi” significa alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con

uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalquilo $C_{1–3}$ puede ser $CFHCH_2CHF_2$ y un haloalcoxi $C_{1–2}$ puede ser $–OC(Br)HCHF_2$. Este término incluye los grupos alquilo perfluorados, tales como $–CF_3$ y $–CF_2CF_3$.

Como se usa en la presente, el término “ciano” se refiere a –CN o –C≡N.

Los términos “cianoalquilo”, “cianoalquenilo”, “cianoalifático” y “cianoalcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, un cianoalquilo $C_{1–3}$ puede ser $–C(CN)_2CH_2CH_3$ y un cianoalquenilo $C_{1–2}$ puede ser $=CHC(CN)H_2$.

Como se usa en la presente, un grupo “amino” se refiere a $–NH_2$.

Los términos “aminoalquilo”, “aminoalquenilo”, “aminoalifático” y “aminoalcoxi” significan alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos amino. Por ejemplo, un aminoalquilo $C_{1–3}$ puede ser $–CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$ y un aminoalcoxi C_{1-2} puede ser $–OCH_2CH_2NH_2$.

Los términos “hidroxilo” o “hidroxi” se refieren a –OH.

Los términos “hidroxialquilo”, “hidroxialquenilo”, “hidroxialifático” y “hidroxialcoxi” significa alquilo, alquenilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más grupos –OH. Por ejemplo, un hidroxialquilo $C_{1–3}$ puede ser $–CH_2(CH_2OH)CH_3$ y un hidroxialcoxi C_4 puede ser $–OCH_2C(CH_3)(OH)CH_3$.

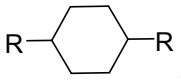
Como se usa en la presente, un “aroilo” o “heteroaroilo” se refiere a un –C(O)-arilo o un –C(O)-heteroarilo. La porción arilo y heteroarilo del aroilo o heteroaroilo se encuentra opcionalmente sustituida como se definió previamente.

Como se usa en la presente, un “carbonilo”, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a C(O)– o –C(O)H. Por ejemplo, como se usa en la presente, un “alcoxicarbonilo” se refiere a un grupo tal como –C(O)O(alquilo).

Como se usa en la presente, un "oxo" se refiere a =O, donde oxo está generalmente, pero no siempre, unido a un átomo de carbono (por ejemplo, también puede estar unido a un átomo de azufre para formar un sulfóxido o una sulfona). Una cadena alifática puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo carbonilo o puede estar opcionalmente sustituida por un grupo oxo, y ambas expresiones se refieren a lo mismo: por ejemplo, $–CH_2-C(O)-CH_3$.

Como se usa en la presente, en el contexto de la química de resinas (por ejemplo, que usa resinas sólidas o resinas solubles o perlas), el término "enlazador" se refiere a un resto químico bifuncional que une un compuesto a un soporte sólido o soporte soluble.

En todos los otros casos, un "enlazador", como se usa en la presente, se refiere a un grupo divalente en el que las dos valencias libres se encuentran en átomos diferentes (por ejemplo, el carbono o heteroátomo) o están en el mismo

átomo, pero puede encontrarse sustituido por dos sustituyentes diferentes. Por ejemplo, un grupo metileno puede ser un enlazador alquilo C_1 ($–CH_2–$) que se puede estar sustituido por dos grupos diferentes, uno para cada una de las valencias libres (por ejemplo, como en $Ph–CH_2–Ph$, donde el metileno actúa como un enlazador entre dos anillos fenilo). El etileno puede ser un enlazador alquilo C_2 ($–CH_2CH_2–$) en el que las dos valencias libres se encuentran en átomos diferentes. El grupo amida, por ejemplo, puede actuar como un enlazador cuando se coloca en una posición interna de una cadena (por ejemplo, –CONH–). Un enlazador puede ser el resultado de la interrupción de una cadena alifática con ciertos grupos funcionales o de la sustitución de unidades de metileno en dicha cadena con dichos grupos funcionales. Por ejemplo, un enlazador puede ser una cadena alifática $C_{1–6}$ en la cual hasta dos unidades de metileno se encuentran sustituidas con –C(O)– o –NH– (como en $–CH_2–NH–CH_2–C(O)–CH_2–$ o $– CH_2–NH–C(O)–CH_2–$). Un modo alternativo para definir los mismos grupos $–CH_2–NH–CH_2–C(O)–CH_2–$ y $– CH_2–NH–C(O)–CH_2–$ es como una cadena de alquilo C_3 opcionalmente interrumpida por hasta dos porciones –C(O) – o –NH–. Los grupos cíclicos también pueden formar enlazadores: por ejemplo, un 1,6-ciclohexanodiilo puede ser un enlazador entre dos grupos R, como en 

.

También son posibles grupos divalentes del tipo $=CH–R$ o $=C–R_2$, donde ambas valencias libres se encuentran en el mismo átomo y a las que se une el mismo sustituyente. En este caso, se hará referencia a ellos según sus nombres aceptados por IUPAC. Por ejemplo, un alquilideno (como, por ejemplo, un metilideno ($=CH_2$) o un etilideno ($=CH–CH_3$)) no será abarcado por la definición de

enlazador en esta descripción.

El término “grupo protector”, como se usa en la presente, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. En ciertas modalidades, un grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, de las siguientes características: a) reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones que ocurren en uno o más de los otros sitios reactivos y b) es selectivamente removible con buen rendimiento por los reactivos que no atacan el grupo funcional regenerado. Los grupos protectores ilustrativos se detallan en Greene, T.W., Wuts, P.G. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, su contenido completo se incorpora a la presente mediante esta referencia. El término “grupo protector de nitrógeno”, como se usa en la presente, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos poseen, además, las características ejemplificadas anteriormente y ciertos grupos protectores de nitrógeno ilustrativos también se detallan en el capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P.G. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante esta referencia.

Como se usa en la presente, el término "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que se asocia a un grupo alifático o aromático como

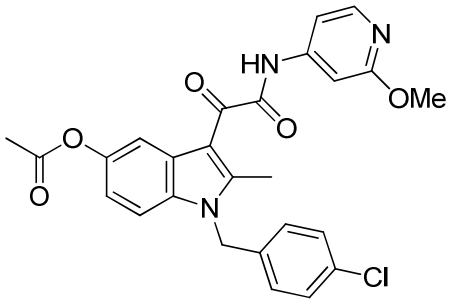
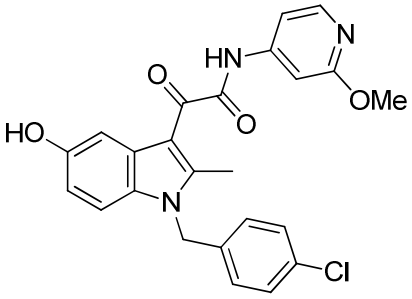
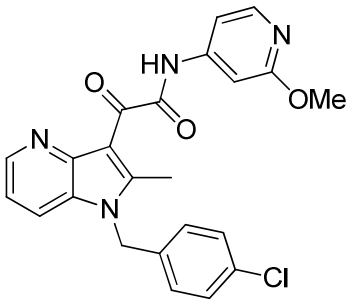
se define en la presente y está sujeto a ser desplazado por un ataque nucleofílico mediante un nucleófilo.

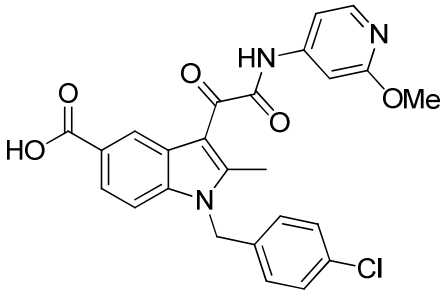
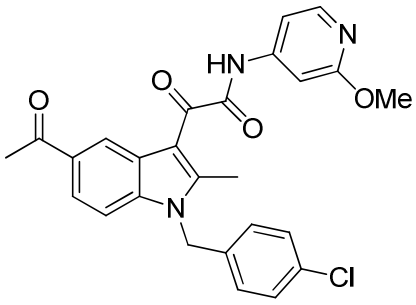
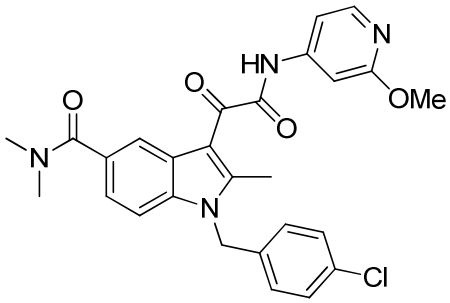
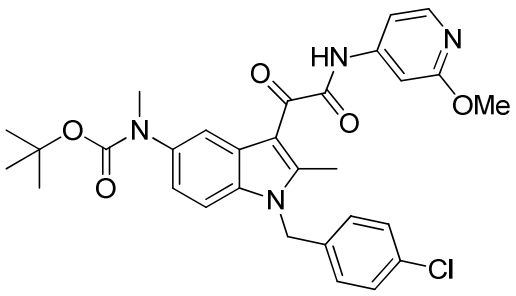
Como se usa en la presente, "agente de acoplamiento amida" o "reactivo de acoplamiento amida" se refiere a un compuesto que reacciona con la parte hidroxilo de un resto carboxi, lo que los hace susceptibles al ataque nucleofílico. Ejemplos de agentes de acoplamiento amida incluyen DIC (diisopropilcarbodiimida), EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), BOP (hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio), pyBOP (Hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), etc.

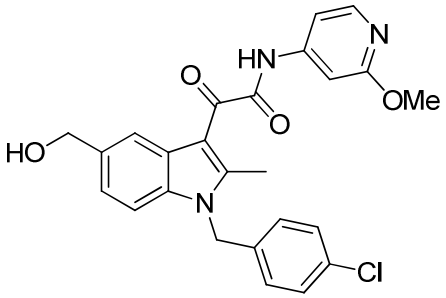
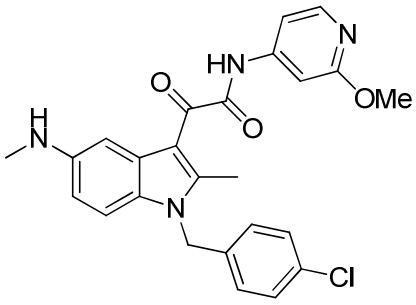
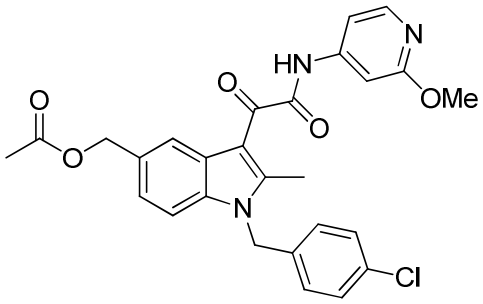
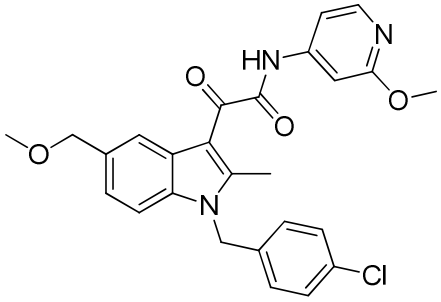
Los compuestos de la invención se definen en la presente según sus estructuras químicas y/o sus nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto según una estructura química como según un nombre químico, y existe conflicto entre la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinante en la identidad del compuesto.

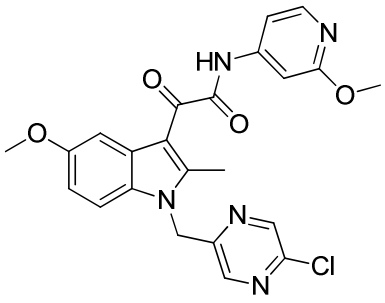
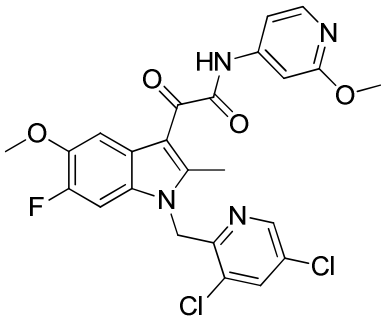
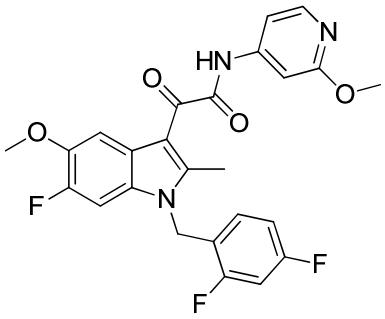
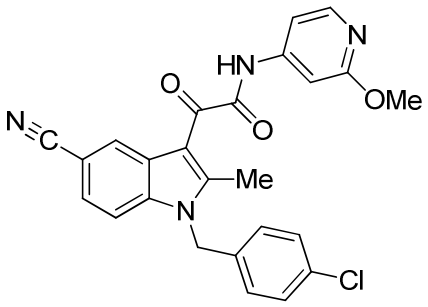
En un aspecto, la invención se relaciona con los compuestos seleccionados de la Tabla 1 o sales farmacéuticamente aceptables de ellos.

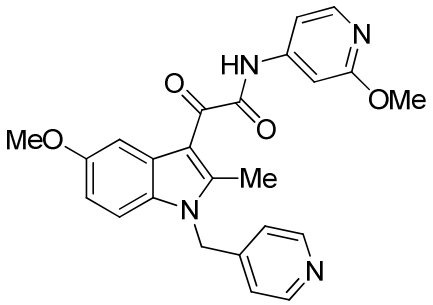
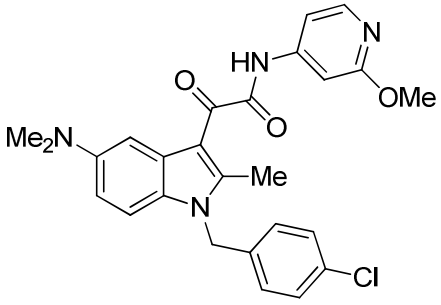
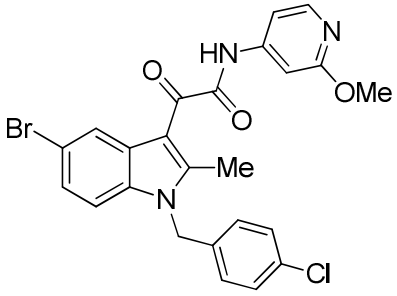
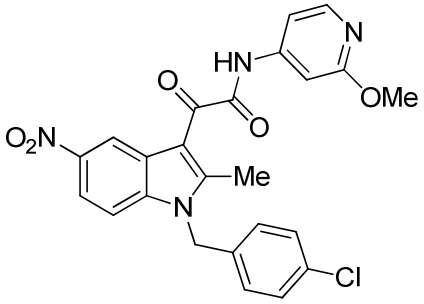
Tabla 1

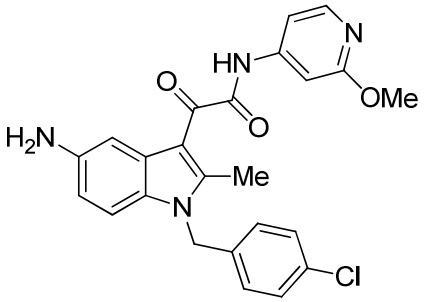
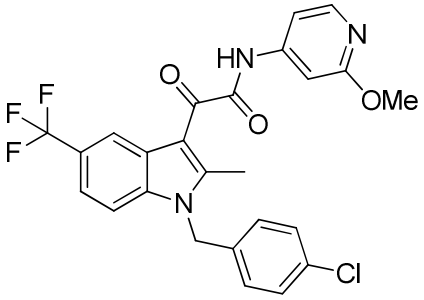
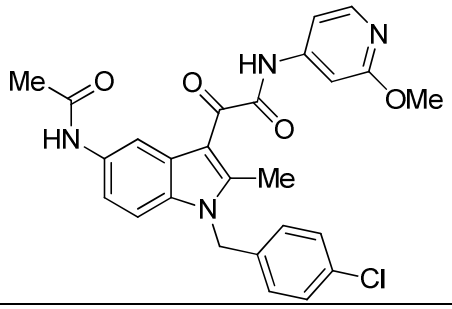
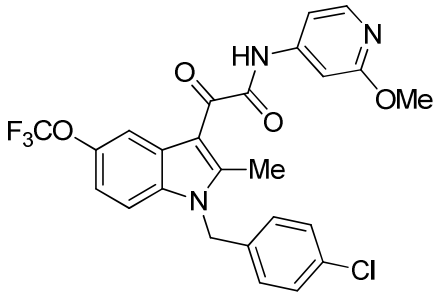
ESTRUCTURA	Número del compuesto
	1
	2
	3

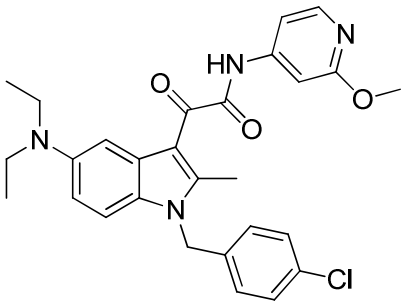
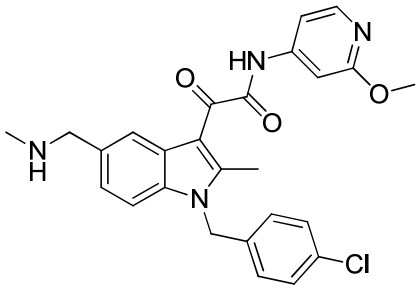
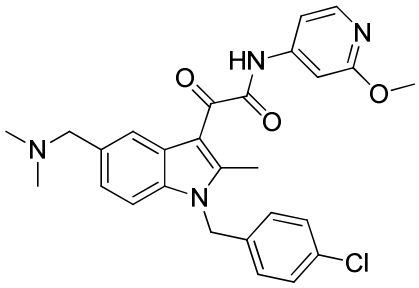
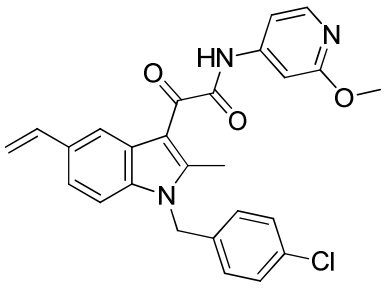
	4
	5
	6
	7

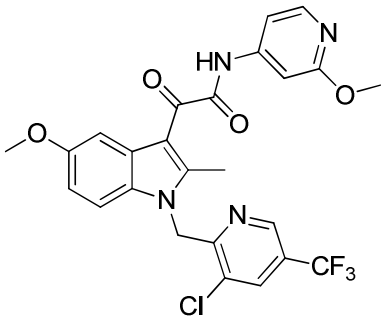
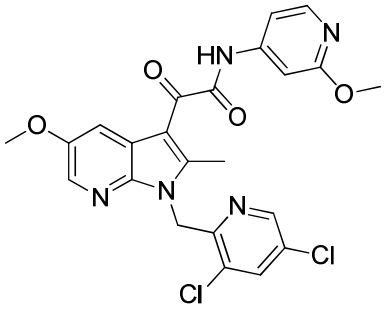
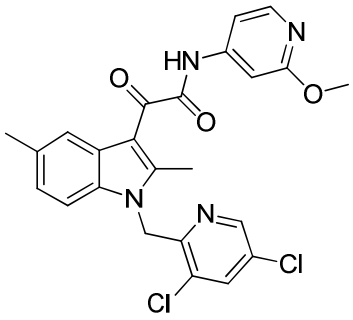
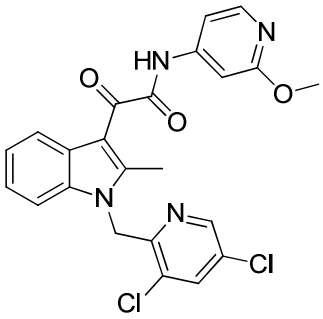
	8
	9
	10
	11

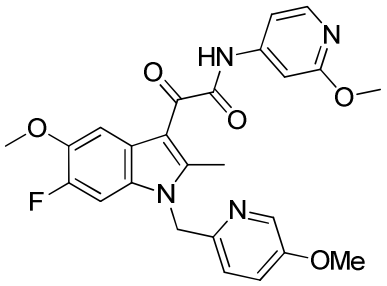
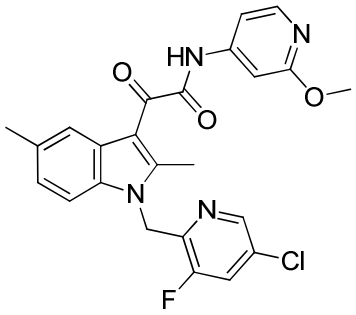
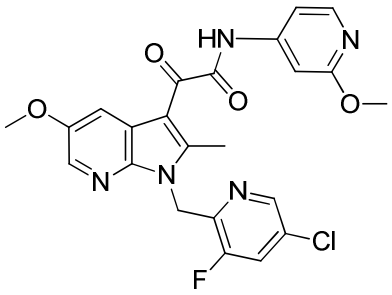
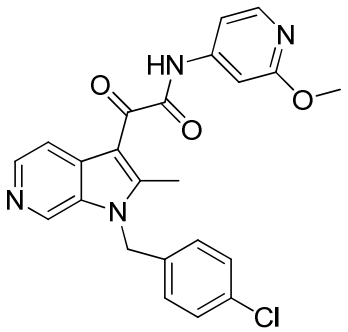
	12
	13
	14
	15

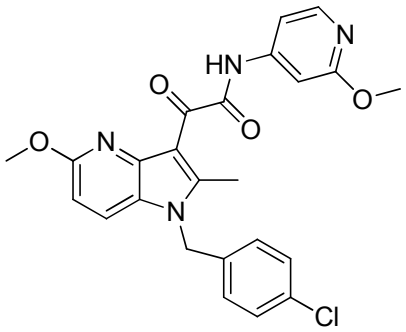
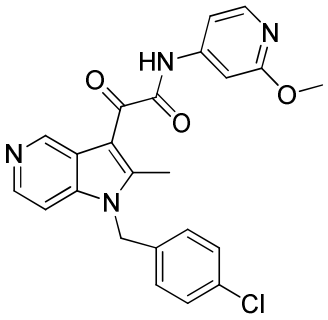
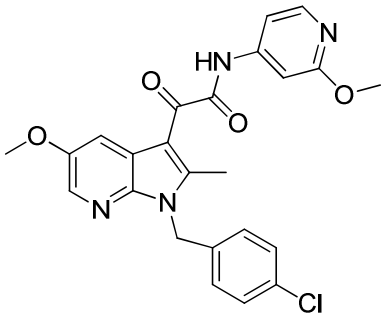
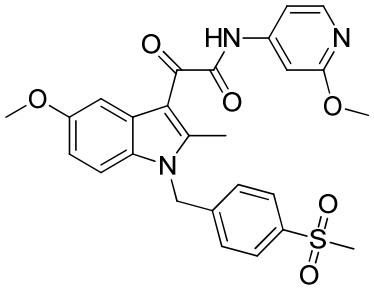
	16
	17
	18
	19

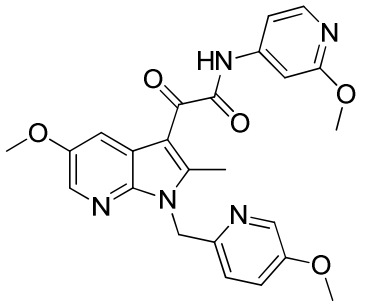
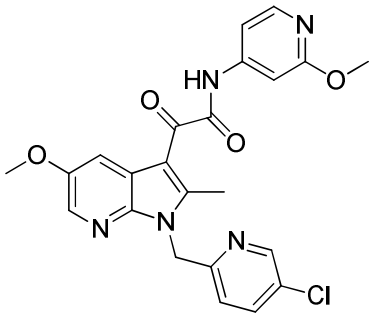
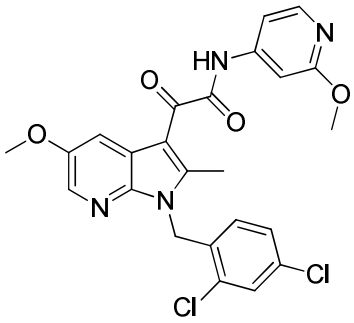
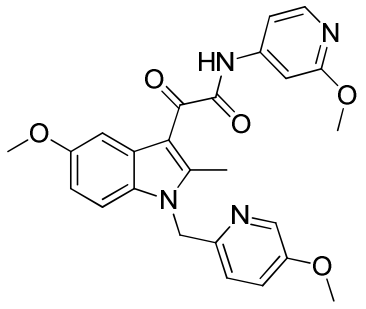
	20
	21
	22
	23

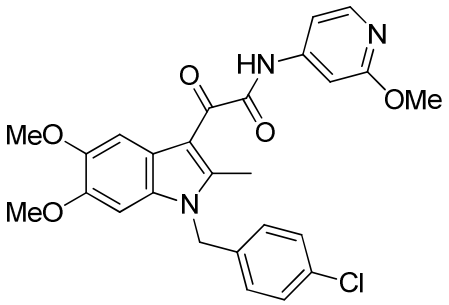
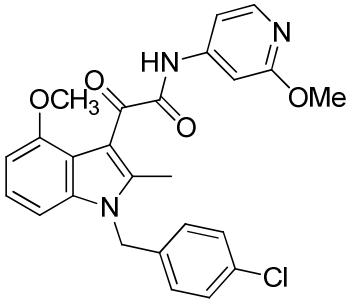
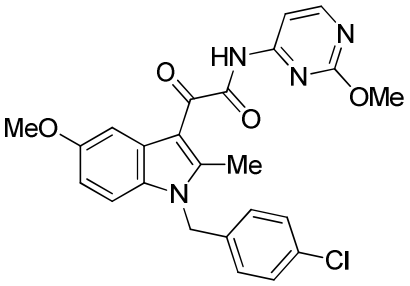
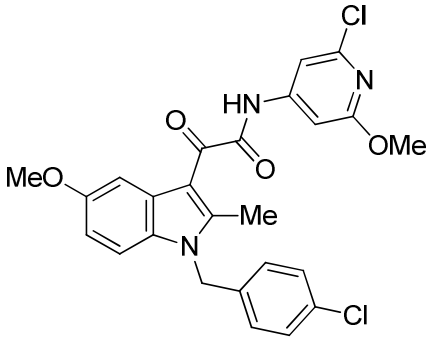
	24
	25
	26
	27

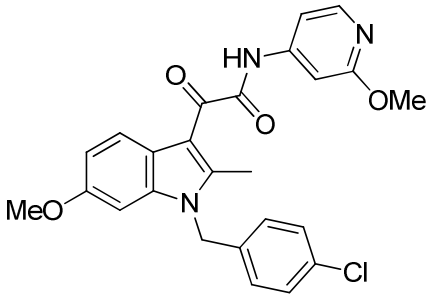
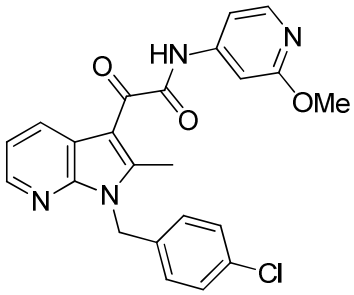
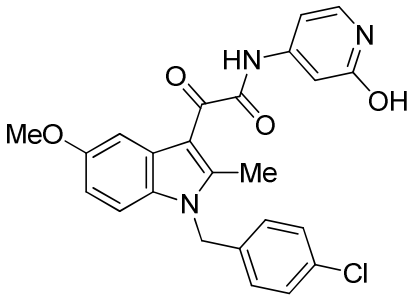
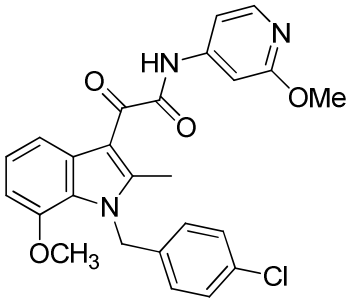
	28
	29
	30
	31

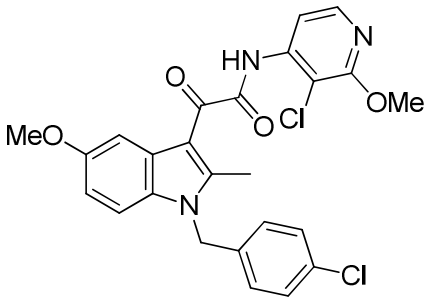
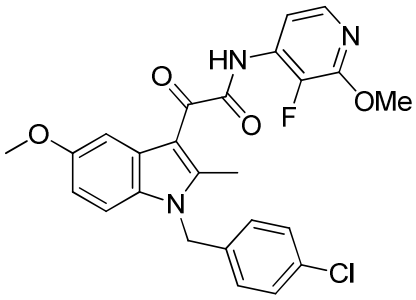
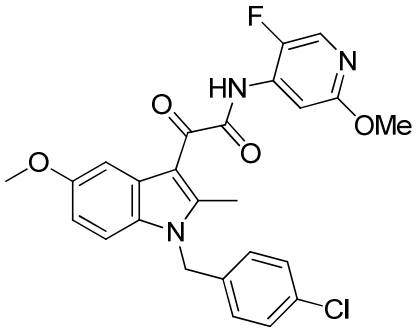
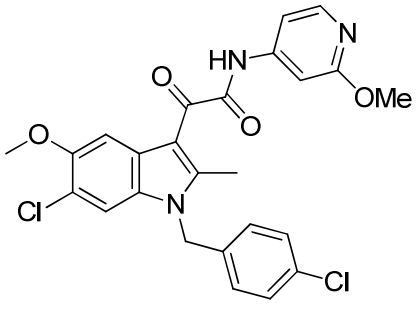
	32
	33
	34
	35

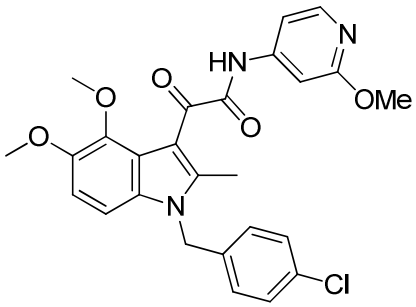
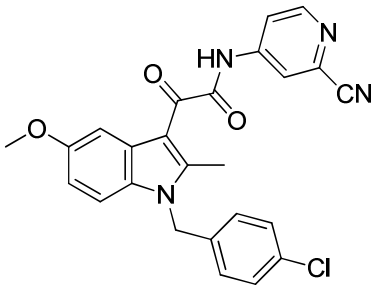
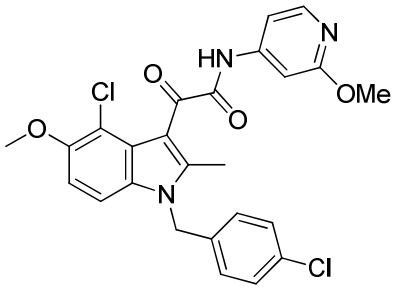
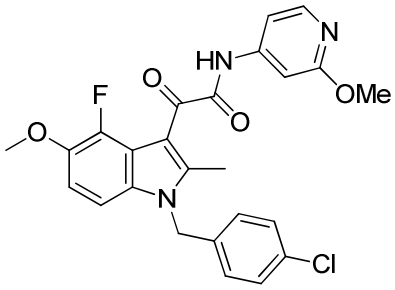
	36
	37
	38
	39

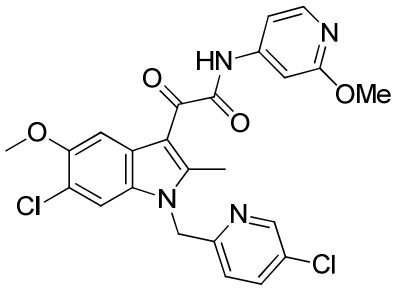
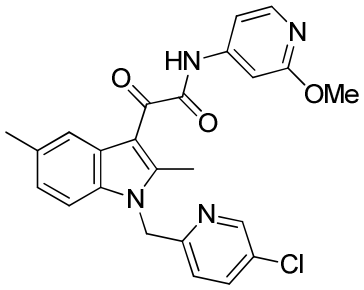
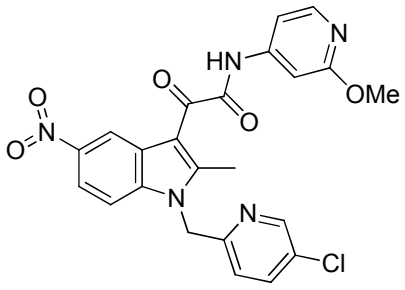
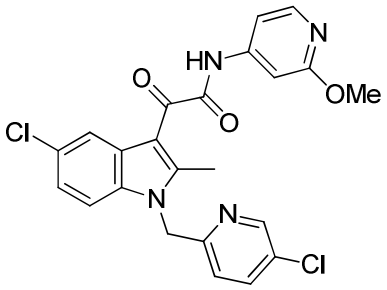
	40
	41
	42
	43

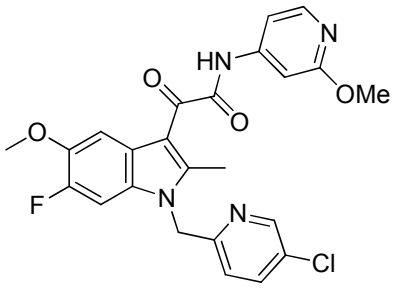
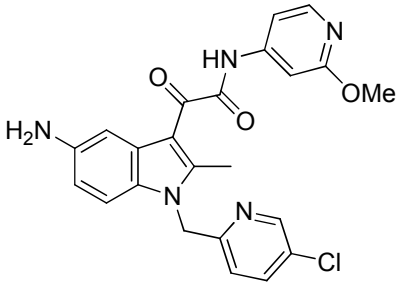
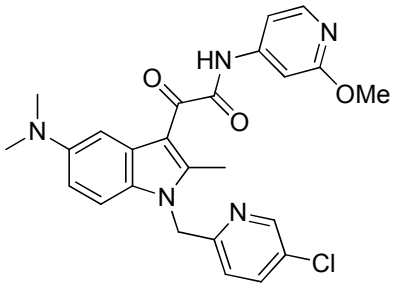
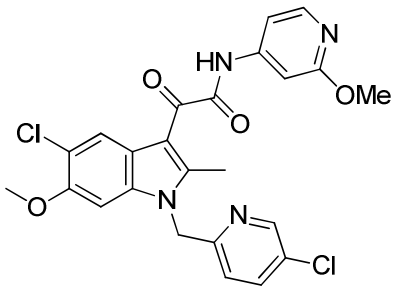
	44
	45
	46
	47

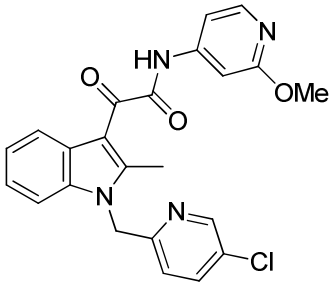
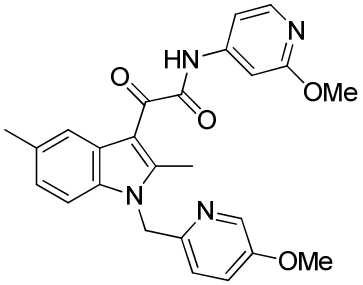
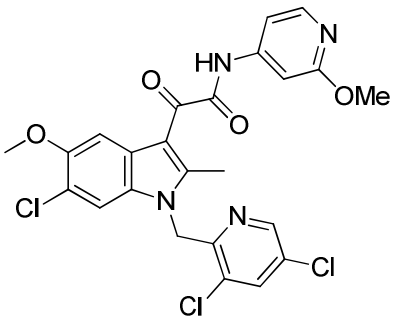
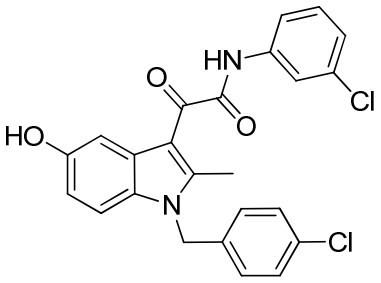
	48
	49
	50
	51

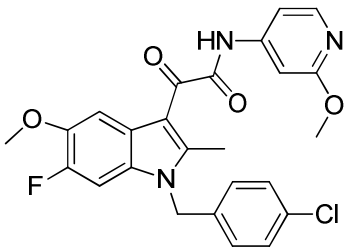
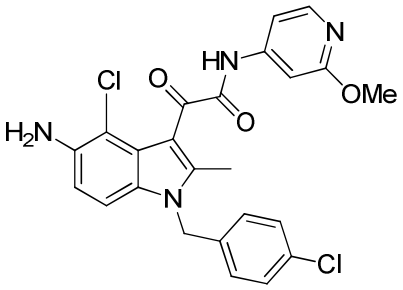
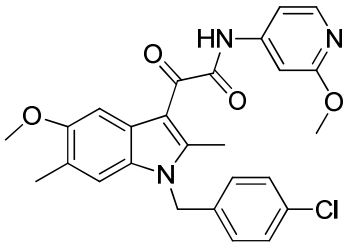
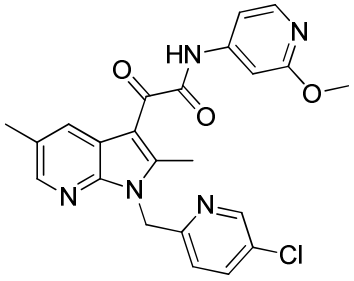
	52
	53
	54
	55

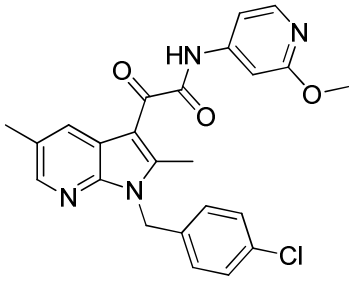
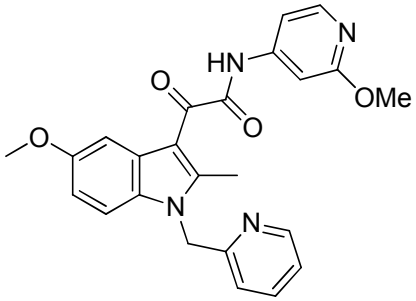
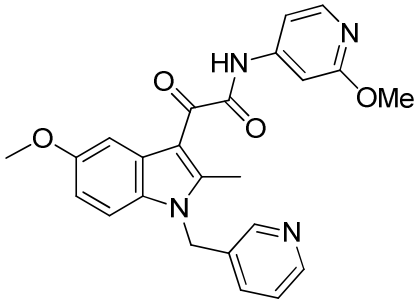
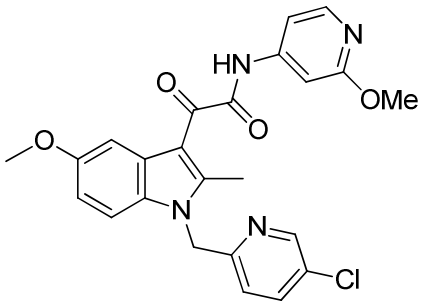
	56
	57
	58
	59

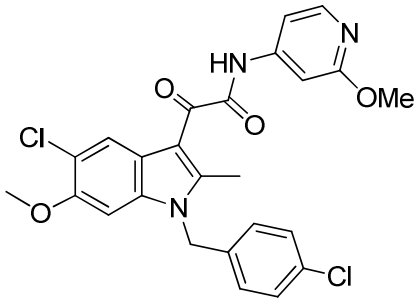
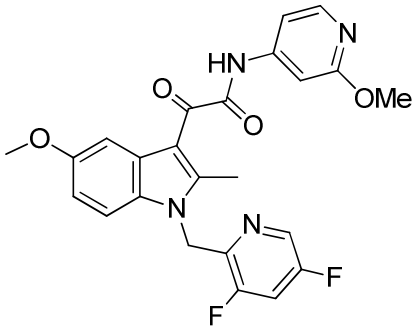
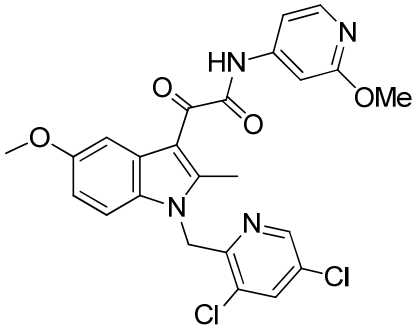
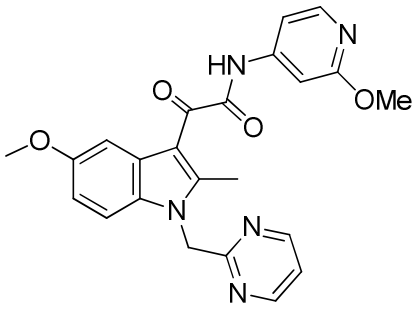
	60
	61
	62
	63

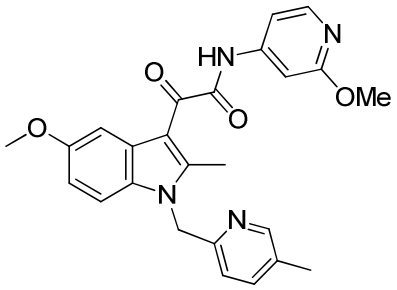
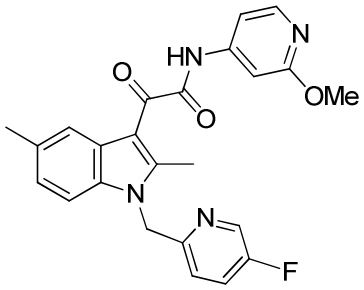
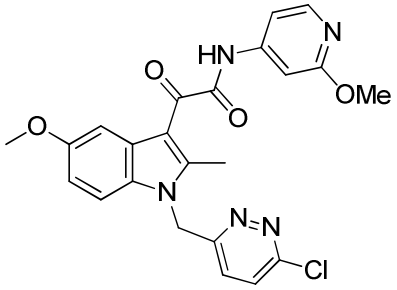
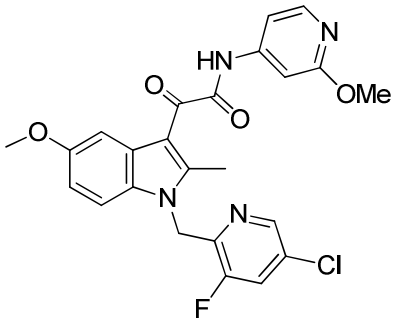
	64
	65
	66
	67

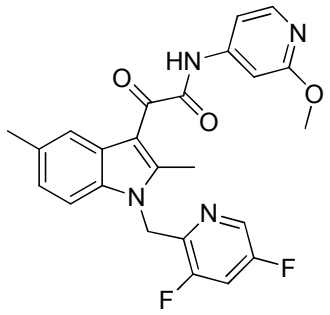
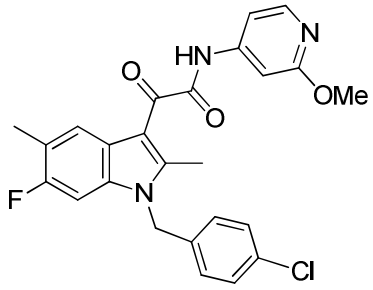
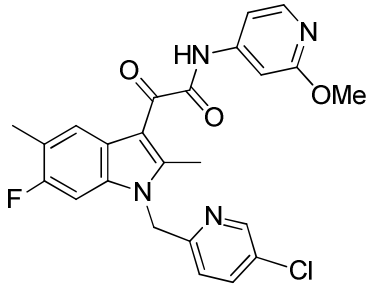
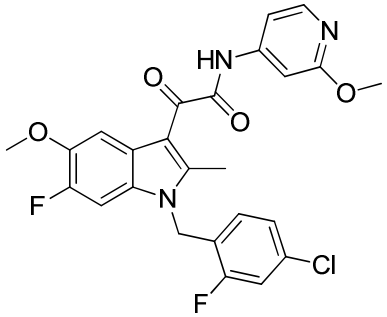
	68
	69
	70
	71

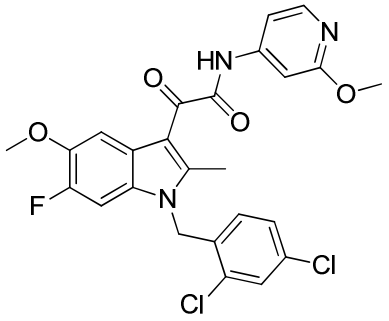
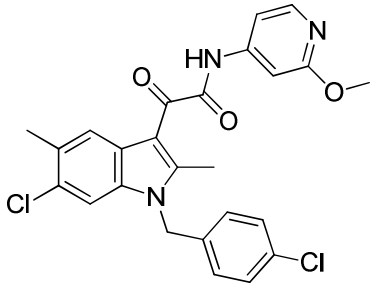
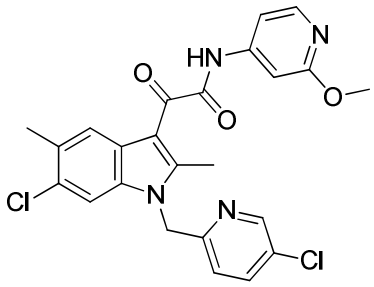
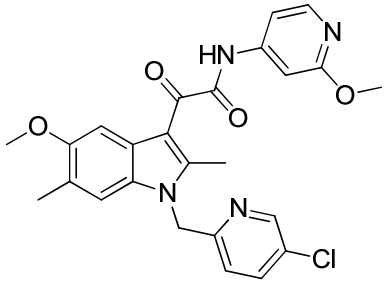
	72
	73
	74
	75

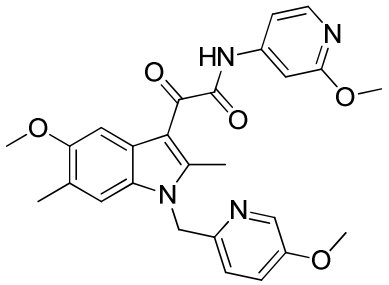
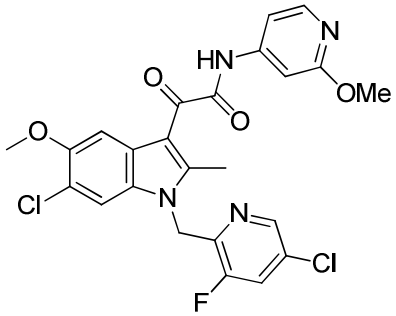
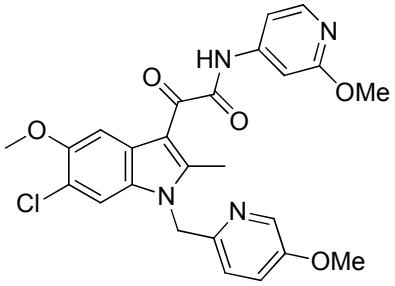
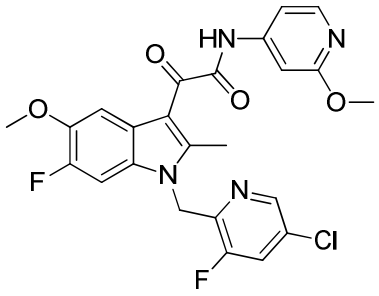
	76
	77
	78
	79

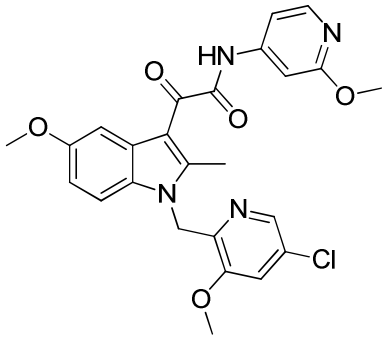
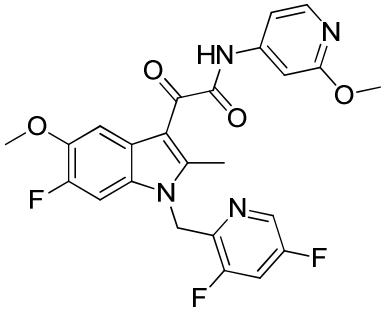
	80
	81
	82
	83

	84
	85
	86
	87

	88
	89
	90
	91

	92
	93
	94
	95

	96
	97
	98
	99

	100
	101

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 13, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 75, 77, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 90, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 y 101.

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 13, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 64, 69, 70, 75, 77, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 90, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 o 101.

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 13, 29, 30, 33, 34, 41, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 75, 79, 81, 82, 85,

87, 88, 90, 94, 95, 97, 99 y 101.

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100.

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 29, 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87.

En otra modalidad, se seleccionan los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de aquellos cuyo número de compuesto es 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87. En una modalidad adicional, el compuesto presenta, de forma ventajosa, uno o más atributos seleccionados: (i) afinidad disminuida de unión al receptor CB1, (ii) inhibición disminuida del canal hERG o (iii) aumento del perfil de exposición en plasma. Véase el ejemplo en las Tablas 4, 5 y 6. En aun una modalidad adicional, el compuesto presenta, de forma ventajosa, uno o más de los atributos seleccionados: (i) una afinidad disminuida de unión al receptor CB1 con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos, (ii) una inhibición disminuida del canal hERG con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos o (iii) aumento del perfil de exposición en plasma con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos.

Métodos de preparación de los compuestos:

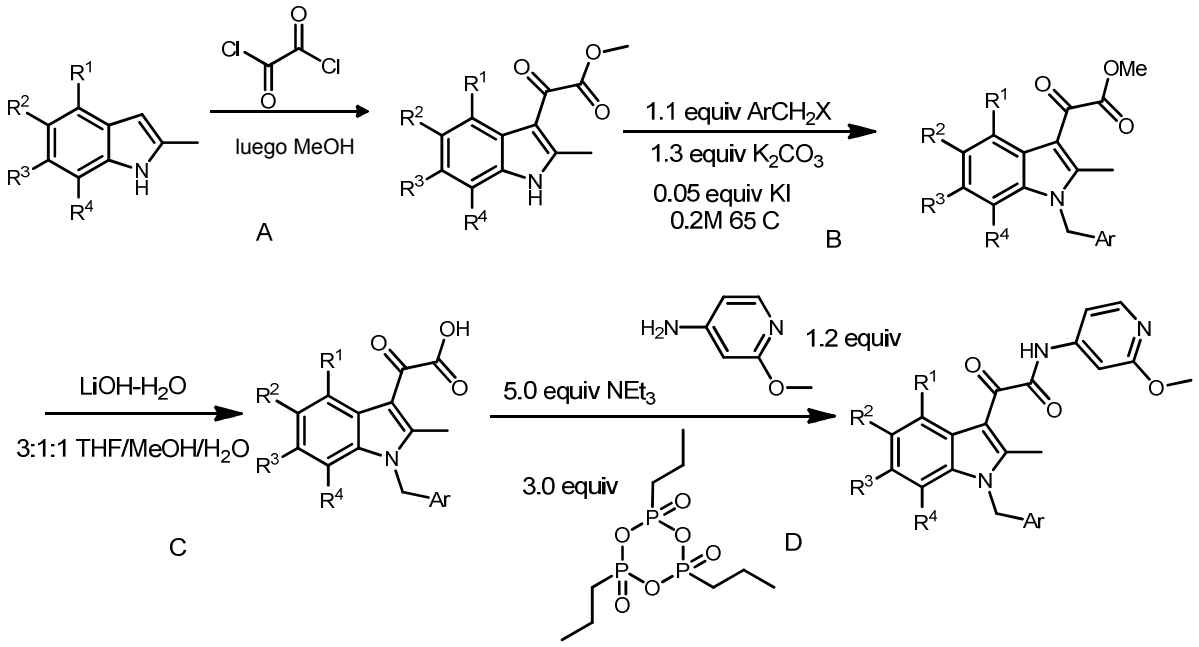
Los compuestos de la Tabla 1 se pueden preparar de acuerdo a los esquemas y ejemplos ilustrados y descritos más adelante. A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida y varios productos intermedios pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos comercialmente disponibles o prepararse mediante el uso de métodos bien conocidos.

Métodos generales de síntesis y esquemas generales de síntesis

Los procedimientos generales de síntesis de los compuestos de esta invención se describen más adelante. Los esquemas de síntesis se presentan como ejemplos y no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

RUTAS Y PROCEDIMIENTOS GENERALES DE SÍNTESIS

<u>Ruta general 1:</u> (contiene los procedimientos generales A, B, C y D)



Formación de 3-cetoéster de indol (procedimiento general A)

A una solución a 0°C del indol apropiado (1.0 equiv) en diclorometano (0.1 M) se añadió dicloruro de oxalilo puro (2.0 equiv). La reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, tras lo cual LCMS del producto de metanólisis indicó una conversión completa al cloruro de ácido (por la presencia de metil-cetoéster). La reacción se concentró hasta secarse, se reconstituyó en diclorometano (0.1 M), se enfrió hasta 0°C y después se trató con exceso de metanol (10–30 equiv). El producto se aisló mediante filtración del precipitado observado o se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar el cetoéster correspondiente como un sólido.

***N*-alquilación de 3-cetoéster de indol (Procedimiento general B)**

Una lechada de 3-cetoéster de indol (1.0 equiv), bromuro o cloruro de

bencilo apropiado (1.1 equiv), yoduro de potasio (0.05 equiv) y carbonato de potasio (1.3 equiv) se calentó a 65°C en *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo (0.1–0.2 M) hasta que el análisis LCMS indicó que se completó la reacción (2–5 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexanos para obtener el producto de alquilación deseado.

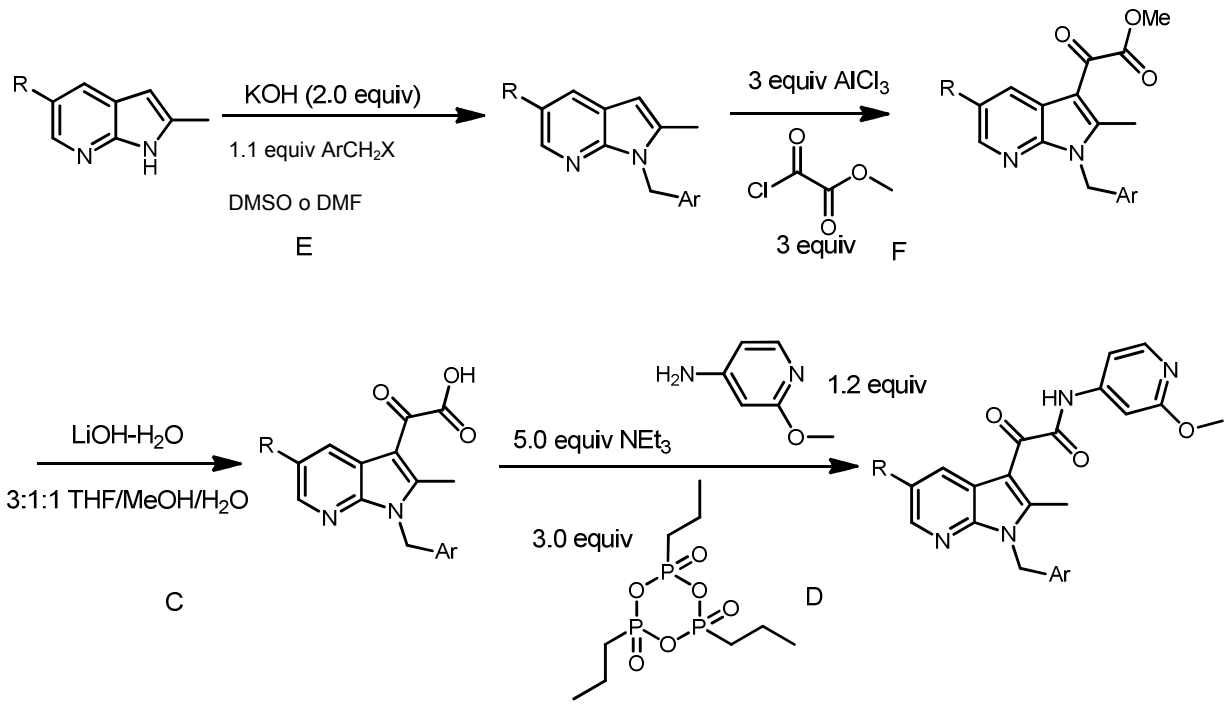
Saponificación de 3-cetoéster de indol (Procedimiento general C)

A una solución a 0°C del 3-cetoéster de indol *N*-alquilado en THF:metanol:agua 3:1:1 (0.1 M) se añadió hidróxido de litio sólido monohidrato (1.5 equiv). La reacción se supervisó por análisis LCMS hasta que se completó (0.2 a 3 horas) después de lo cual se eliminó el solvente al vacío y el residuo resultante se diluyó en agua. Esta solución se lavó con acetato de etilo (1-3x) y la capa acuosa se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 3M (1.5 equiv), se volvió a extraer con acetato de etilo (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta obtener el cetoácido *N*-alquilado deseado como un sólido. Este material fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

Acoplamiento de cetoamida mediado por el trímero del anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) (Procedimiento general D)

A una solución a temperatura ambiente de indol-3-cetoácido *N*-alquilado (1.0 equiv) en acetonitrilo o DMF (0.1-0.2 M) se añadieron sucesivamente trietilamina (5.0 equiv), 2-metoxipiridina-4-amina (1.2 equiv) y una solución al 50% en acetato de etilo del trímero del anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P) (3.0 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 60°C, mientras se supervisó la terminación de la reacción (1-12 horas). La reacción se diluyó en salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano o una solución 7:1 de acetonitrilo/metanol en diclorometano. La 3-cetoamida *N*-alquilada deseada se aisló como un sólido.

<u>Ruta general 2:</u> (contiene los procedimientos generales E, F, C y D)



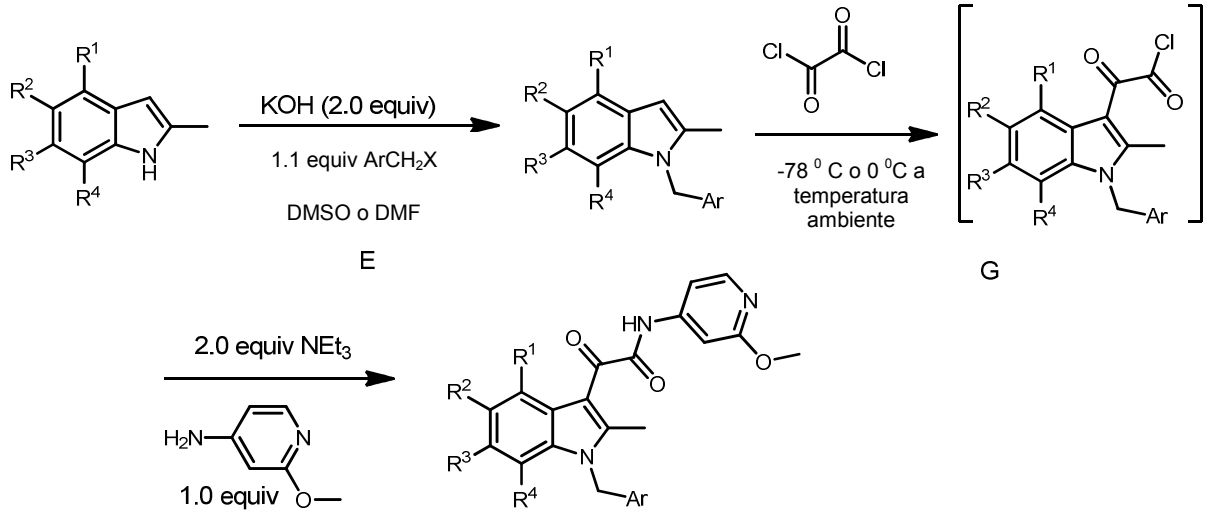
***N*-alquilación del núcleo azaindol (Procedimiento general E)**

A una solución a 0°C del azaindol apropiado (1.0 equiv) en DMSO o DMF (0.2 – 0.3 M) se añadió hidróxido de potasio en polvo (2.0 equiv). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, después de lo cual se añadió el bromuro o cloruro de bencilo adecuado (1.1 equiv). La mezcla se supervisó por análisis LCMS hasta que se completó (1-4 horas), después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para producir el azaindol *N*-alquilado deseado.

Acilación de Friedel-Crafts del azaindol N-alquilado (Procedimiento general F)

A una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (3.0 equiv) en diclorometano (0.1 M) a 0°C se añadió una solución de azaindol *N*-alquilado (1.0 equiv) en diclorometano (0.1 M). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, tras lo cual se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (3.0 equiv). La solución o suspensión resultante (para los casos de reacciones no homogéneas, se añadió para disolver la mezcla de reacción 1-2 ml de acetonitrilo) se agitó a temperatura ambiente con supervisión LCMS hasta que se completó la reacción (1-12 horas). La reacción se vertió en agua con hielo, se extrajo con diclorometano (3x), se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El material se usó ya sea crudo o purificado mediante cromatografía en gel de sílice, mediante el uso de acetato de etilo en hexano para producir el azaindol 3-cetoéster *N*-alquilado deseado. (En determinados casos, el principal producto observado es el ácido y solo se encuentra presente una pequeña cantidad del producto éter).

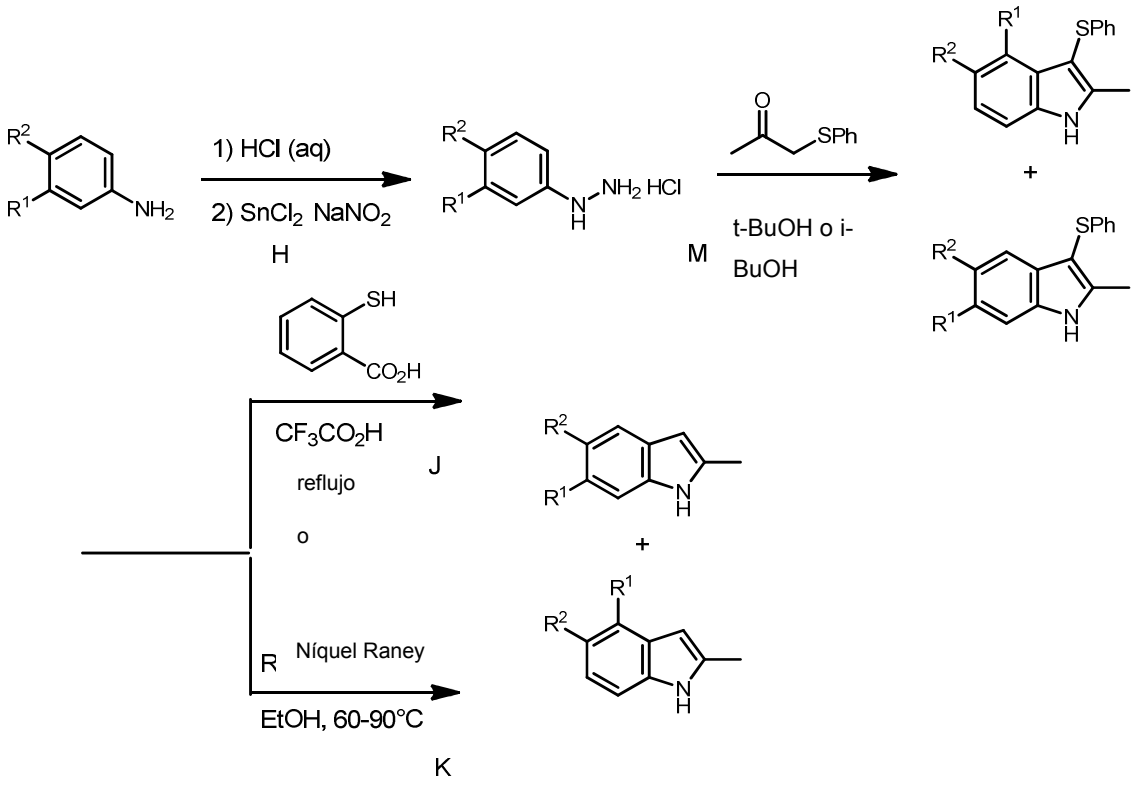
<u>Ruta general 3:</u> (contiene los Procedimientos generales E y G)



Formación directa de indol-3 cetoamida N-alquilada (Procedimiento general G):

A una solución enfriada (-78°C o 0°C) del indol apropiado (1.0 equiv) en diclorometano (0.05 - 0.1 M) se añadió cloruro de oxalilo (1 - 2 equiv). El progreso de la reacción se supervisó por LCMS (metanol como solvente para fraccionar en alícuotas), lo que indicó la presencia de un producto intermedio de cloruro cetoácido. La reacción se concentró hasta secarse, se reconstituyó en diclorometano (0.05 - 0.1 M) y se enfrió a 0°C. A esta mezcla enfriada se añadieron sucesivamente 2 metoxipiridina-4-amina (1.0 equiv), seguido de trietilamina (2.0 equiv). Se supervisó por LCMS el progreso de la reacción hasta que se completó (30 - 60 minutos), tras lo cual se diluyó la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para producir el producto indol-3-cetoamida *N*-alquilado deseado, como un sólido.

<u>Ruta general 4:</u> Construcciones del núcleo Indol/Azaindol (contiene los procedimientos generales H, J, K y M):



Formación de aril hidrazina (Procedimiento general H)

Una solución de anilina (1.0 equiv) en ácido clorhídrico concentrado (2.0–3.0 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de nitrito de sodio (1.1-1.2 equiv) en agua (4 M) se añadió gota a gota durante 45 minutos, mientras se mantuvo una temperatura interna de <5°C. Después de una hora adicional de agitación a 0°C, se añadió una solución de dicloruro de estaño (II) dihidrato (4.2 equiv) en ácido clorhídrico concentrado (~ 6 M). La reacción se dejó en agitación y se calentó

hasta temperatura ambiente, luego se almacenó a 5°C durante la noche (12 horas). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2x), luego en etanol (3x) y se secó completamente hasta sal de clorhidrato de la aril hidrazina deseada.

Ciclización de indol (Procedimiento general M)

Una suspensión de clorhidrato de aril hidrazina (1.4 equiv) y tiofenil acetona (1.0 equiv) en terc-butanol o alcohol isobutílico (0.5 M) se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (2 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para dar el producto 3-tiofenil indol adecuado.

Desulfuración de derivados de 3-tiofenil indol **(Procedimiento general J)**

Una suspensión de 3-tiofenil indol (1.0 equiv) y ácido 2-mercaptobenzoico (2.0 equiv) y en ácido trifluoroacético (0.1 - 0.2 M) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual el ácido trifluoroacético se eliminó por evaporación rotatoria. El residuo que quedó se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido sódico 1N (2x), se lavó con agua (3x), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para dar el

indol deseado como un sólido.

Desulfuración de derivados de 3-tiofenil indol **(Procedimiento general K)**

A una solución de 3-tiofenil indol (1.0 equiv) en etanol (0.1 M) se añadió una suspensión de níquel Raney en agua (20-30 equiv). La suspensión se calentó a 90°C mientras que se supervisó la reacción hasta que se completó por LCMS (1-5 horas), después de lo cual se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para dar el indol deseado como un sólido.

Sales farmacéuticamente aceptables:

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente aceptables, de un compuesto seleccionado de la Tabla 1. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede

tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen los derivados de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. En algunas modalidades, las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En otras modalidades las sales se pueden preparar a partir de la forma libre del compuesto en una etapa de síntesis diferente.

Cuando el compuesto seleccionado de la Tabla 1 es ácido o contiene un bioisóstero suficientemente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables son sales preparadas a partir de bases no tóxicas que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Las modalidades particulares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol,

etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, tripropilamina trimetilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto seleccionado de la Tabla 1 es básico o contiene un bioisóstero suficientemente básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen los ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Las modalidades particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Otras sales ilustrativas incluyen, de modo no taxativo, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables usuales es descrita

más completamente por Berg y otros, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1–19, incorporado en la presente descripción mediante esta referencia en su totalidad.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración:

Los compuestos descritos en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden formular como composiciones farmacéuticas o "formulaciones".

En un segundo aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se mencionó anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un transportador, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la composición farmacéutica comprende, además, al menos un agente terapéutico adicional. En otras modalidades, la composición farmacéutica comprende, además, un agente terapéutico adicional que se selecciona del grupo que consiste de analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de receptores cannabinoides, agonistas de receptores opiáceos, agentes anti-infecciosos, bloqueadores de los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio tipo N, anestésicos locales, agonistas y antagonistas VR1, agentes usados para las migrañas, agentes tópicos que se usan en el tratamiento del prurito localizado, agentes anti-inflamatorios y/o inmunosupresores, agentes diseñados para tratar el

abuso de tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de receptores de nicotina y terapias de reemplazo de nicotina), agentes ADD/ADHD, agentes para tratar el alcoholismo, tales como los antagonistas opiáceos, agentes para reducir los síntomas de abstinencia de alcohol tales como benzodiacepinas y bloqueadores beta, agentes antihipertensivos tales como inhibidores ACE y bloqueadores de receptores de angiotensina II, inhibidores de renina, vasodilatadores, agentes usados para tratar glaucoma, tales como mióticos de acción directa (agonistas colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de colinesterasa), inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas adrenérgicos selectivos, diuréticos osmóticos, antidepresivos tales como ISRS, antidepresivos tricíclicos, y antidepresivos dopaminérgicos, agentes potenciadores cognitivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes anti-eméticos (por ejemplo, antagonistas 5HT3), agentes neuroprotectores, agentes neuroprotectores actualmente en investigación, medicamentos antipsicóticos, agentes que se usan para la esclerosis múltiple, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), modificadores de la respuesta biológica (BRM), inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, inhibidores de PDE4, corticosteroides, antagonistas de los receptores H1 de histaminas, antagonistas de los receptores H2 de histaminas, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipoxígenoasa, agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, antagonistas de los receptores P2X3, agonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, moduladores de los canales de potasio, moduladores de GABA, agentes anti cancerígenos tales como inhibidores de tirosina quinasa, fármacos anti-hiperlipidemia, agentes supresores

del apetito, medicamentos antidiabéticos tales como insulina, agentes GI (gastrointestinal), y moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos.

Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, co-cristal o pro-fármaco de estos y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua, etc. El portador, diluyente o excipiente particular que se use dependerá de los medios y los fines para los cuales se formule el compuesto seleccionado de la Tabla 1. Los solventes generalmente se seleccionan en base a solventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros para ser administrado a un mamífero (por ejemplo, GRAS, generalmente se considera como seguro). En general, los solventes inocuos son solventes acuosos no tóxicos, como el agua y otros solventes no tóxicos, que son solubles o miscibles en el agua. Los solventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de estos. Las formulaciones también pueden incluir otros tipos de excipientes, tales como uno o más soluciones amortiguadoras, agentes estabilizantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, aglutinantes, agentes de suspensión, desintegrantes, rellenos, absorbentes, revestimientos (por ejemplo, liberación entérica o lenta), conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, coadyuvantes de

elaboración, colorantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una elegante presentación del fármaco (por ejemplo, un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o composición farmacéutica de él) o coadyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar mediante el uso de procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, el compuesto activo a granel (por ejemplo, compuesto seleccionado de la Tabla 1, una sal, solvato, co-cristal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de estos, o una forma estabilizada del compuesto, tal como un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente acomplejante conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. Un compuesto que tiene el grado de pureza deseado, se mezcla opcionalmente con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables, en la forma de una formulación liofilizada, polvo molido o una solución acuosa. La formulación se puede llevar a cabo mediante la mezcla a temperatura ambiente en el pH adecuado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

El compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este se suele formular en formas de dosificación farmacéuticas para

proporcionar una dosificación del fármaco fácilmente controlable y para permitir el cumplimiento del paciente con el tratamiento prescrito. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos seleccionados de la Tabla 1, o una sal, solvato, co-cristal o pro-fármaco farmacéuticamente aceptable de estos, se pueden preparar para varias vías y tipos de administración. Diversas formas de dosificación pueden existir para el mismo compuesto, ya que diferentes afecciones médicas pueden requerir diferentes vías de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará de acuerdo al sujeto tratado y al modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada para la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material del compuesto activo con una cantidad apropiada y conveniente de material portador, el cual puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la perfusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a aproximadamente 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h. Como proposición general, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del inhibidor administrado estará en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 100 mg/kg por dosis, es decir, aproximadamente 0.1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, y el intervalo inicial usual del compuesto utilizado es de 0.3 a 15 mg/kg/día.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en la presente significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano esperada por un investigador, veterinario, médico u otro especialista. La cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz del compuesto que se administra se regirá por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para aliviar, curar o tratar la enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas.

Las composiciones farmacéuticas seleccionadas de la Tabla 1 se formularán, se dosificarán y se administrarán en una manera, es decir, en cantidades, concentraciones, calendarios, cursos, vehículos y vía(s) de administración consistentes con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se trata, el ser humano particular u otro mamífero que se trata, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega del agente, el método de administración, el calendario de administración y otros factores conocidos por el personal médico, tales como la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

El término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir o reducir sustancialmente las posibilidades de adquirir una enfermedad o trastorno, o reducir la gravedad de la enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas antes de que se adquiera o antes de que se desarrollen

los síntomas. A grandes rasgos, las medidas profilácticas se dividen entre profilaxis primaria (para evitar el desarrollo de una enfermedad) y profilaxis secundaria (en la que la enfermedad ya se desarrolló y el paciente se previene la posibilidad de que empeore su estado).

Los diluyentes, portadores, excipientes, y estabilizadores aceptables son los que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen soluciones amortiguadoras tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo el ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil amonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catacol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol y m-cresol); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tal como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, mannosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal tales como sodio; complejos de metal (por ejemplo, complejos Zn-proteína) y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN^{TM}, PLURONICS^{TM} o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos pueden atraparse, además, en microcápsulas preparadas, por ejemplo, por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsula de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsula de poli-(metilmetacilato), respectivamente, en sistemas

coloidales de entrega de fármacos (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nano-partículas o nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en *Remington's: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, University of the Sciences en Filadelfia, Eds., 2005 (en adelante, “Remington’s”).

Los "sistemas de administración controlada de fármacos" suministran el fármaco al cuerpo de una manera controlada con precisión para adaptarse al fármaco y a las afecciones que se tratarán. El objetivo principal es lograr una concentración terapéutica del fármaco en el sitio de acción por el período de tiempo deseado. El término "liberación controlada" se usa a menudo para referirse a una variedad de métodos que modifican la liberación del fármaco desde una forma de dosificación. Este término incluye las preparaciones etiquetadas como "liberación prolongada", "liberación retardada", "liberación modificada" o "liberación sostenida".

Las “preparaciones de liberación sostenida” son las aplicaciones más comunes de liberación controlada. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto, en donde las matrices tienen forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(vinilalcohol)), polilácticos (patente estadounidense número 3,773,919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-

etil-L-glutamato, etilen-vinil acetato no degradable, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

También se pueden preparar "preparaciones de liberación inmediata". El objetivo de estas formulaciones es lograr que el fármaco llegue al torrente sanguíneo y al lugar de acción lo más rápidamente posible. Por ejemplo, para una rápida disolución, la mayoría de las tabletas están diseñadas para someterse a una rápida desintegración de los gránulos y la desagregación posterior en partículas finas. Esto proporciona una mayor superficie expuesta al medio de disolución, lo que resulta en una velocidad de disolución más rápida.

Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra modalidad de la presente invención. Los compuestos también pueden estar recubiertos sobre dispositivos médicos implantables, tales como perlas, o co-formulados con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito del fármaco", lo que permite que el fármaco se libere durante un período de tiempo más largo que la administración de una solución acuosa del fármaco. Recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de Estados Unidos número 6,099,562; 5,886,026 y 5,304,121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles, tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etilen vinil acetato y mezclas de estos. Los revestimientos, opcionalmente, pueden estar adicionalmente cubiertos por una capa de acabado adecuada de fluorosilicona,

polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de estos para impartir características de liberación controlada a la composición.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's. Tales métodos incluyen la etapa de hacer que se asocien el ingrediente activo y el portador, lo cual constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Los términos "administrar", "que administra" o "administración" en referencia a un compuesto, composición o formulación de la invención significan introducir el compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto de la invención se proporciona en combinación con uno o más agentes activos, se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción simultánea y/o secuencial de los compuestos y los agentes activos.

Las composiciones descritas en la presente se pueden administrar por vía sistémica o localmente, por ejemplo: por vía oral (por ejemplo, mediante el uso de cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos

sublinguales y similares), por inhalación (por ejemplo, con un aerosol, gas, inhalador, nebulizador o similares), en el oído (por ejemplo, mediante el uso de gotas para los oídos), por vía tópica (por ejemplo, mediante el uso de cremas, geles, pomadas, lociones, ungüentos, pastas, parches transdérmicos, etc.), por vía oftálmica (por ejemplo, con gotas oculares, geles oftálmicos, ungüentos oftálmicos), por vía rectal (por ejemplo, mediante el uso de enemas o supositorios), por vías nasal, bucal, vaginal (por ejemplo, mediante el uso de duchas vaginales, dispositivos intrauterinos, supositorios vaginales, anillos vaginales o comprimidos, etc.), a través del implante de un depósito o similares, o por vía parenteral, de acuerdo a la severidad y al tipo de la enfermedad a tratar. El término “parenteral” como se usa en la presente incluye, de modo no taxativo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen, de modo no taxativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros

disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ácidos grasos de ésteres de sorbitán y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes de emulsificación y suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como ágar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardadores en solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos,

laurilsulfato de sodio, y mezclas de estos. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o recubrirse mediante técnicas conocidas, que incluyen la microencapsulación, para enmascarar un sabor desagradable o para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Puede emplearse, por ejemplo, un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera. Puede emplearse un material para enmascarar el sabor soluble en agua tales como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropil-celulosa.

Las formulaciones de un compuesto seleccionado de la Tabla 1 que son adecuadas para la administración oral se pueden preparar como unidades discretas tales como comprimidos, píldoras, grageas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo, cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de un compuesto para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas.

Los comprimidos se pueden preparar al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglomerante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo de superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse al moldearse en una máquina adecuada una mezcla

del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con el portador soluble en agua tal como polietilenglicol, o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Los compuestos activos pueden estar también en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se mencionó anteriormente.

Cuando las suspensiones acuosas se requieren para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes de suspensión y emulsificantes. Si se desea, pueden adicionarse ciertos agentes endulzantes y/o agentes saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener, además, un demulcente, un conservante, agentes saborizantes y colorantes, y antioxidantes.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en la presente descripción (por ejemplo, para administración parenteral) pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de

acuerdo a técnicas conocidas en la técnica con agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave se puede emplear, incluso los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente utilizados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que son usados comúnmente en la preparación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables pueden usarse, además, para los propósitos de formulaciones inyectables.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del

compuesto seleccionado de la Tabla 1 en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Las suspensiones acuosas de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y los agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etil o n-propil p-hidroxi-benzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes tales como sacarosa o

sacarina.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma del compuesto administrada parenteralmente se obtiene mediante la disolución o la suspensión del compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como poliláctido-poliglicoólido. Se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto de acuerdo a la relación entre compuesto y polímero y a la naturaleza del polímero particular empleado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también al encerrar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las soluciones inyectables o microemulsiones se pueden introducir en el torrente sanguíneo de un paciente por inyección en bolo local. Alternativamente, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal manera que se mantenga una concentración constante del presente compuesto en circulación. A fin de mantener tal concentración constante, se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de este dispositivo es la bomba por vía intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios, los cuales pueden prepararse por mezclado de los compuestos descritos en la presente descripción con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como la manteca de cacao, cera de abejas, polietilenglicol o ceras supositorias, que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a la temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo. Otras formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

Las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención se pueden administrar también en forma tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos a los que se accede fácilmente por aplicación tópica, que incluyen las enfermedades de los ojos, de los oídos, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan

fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo se administra bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o solución amortiguadora necesarios, como puede ser requerido. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se encuentran contempladas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, los que tienen la ventaja adicional de proporcionar la entrega controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse al disolver o dispensar el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar una membrana de control de velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz de polímero o gel. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. Además, pueden usarse los parches tópicamente transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la

administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, compuesto de propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificable y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, de pH ajustado, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, de pH ajustado con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina. Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se pueden aplicar como un ungüento o crema tópica que contiene el ingrediente activo en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos se pueden emplear ya sea con una base de aceite, parafina o una base de pomada soluble en agua.

Por otra parte, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base

de crema puede incluir un alcohol polivalente, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, glicerol, sorbitol y polietilenglicol (se incluye PEG 400), y mezclas de estos. es deseable que las formulaciones tópicas puedan incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones que se preparan con los compuestos seleccionados de la Tabla 1 puede estar constituidos por ingredientes conocidos de una manera conocida. Mientras que la fase puede comprender meramente un emulsionante (también conocido como emulgente), esta puede, deseablemente, comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Un emulsionante hidrofílico se puede incluir junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. En algunas modalidades, el emulsionante incluye tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el(los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye la denominada cera emulsionada, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de ungüento emulsionada que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 incluyen Tween™-60, Span™-80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse, además, por inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan de conformidad con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, con alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados. Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño medio de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0.1 a 500 micras (se incluyen las partículas con un tamaño medio de partícula en un intervalo entre 0.1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0.5, 1, 30, 35 micras, etc.), y se administran mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares.

Para el uso, la composición farmacéutica (o formulación) se puede envasar en una variedad de maneras, según el método que se use para administrar el fármaco. Por lo general, un artículo para la distribución incluye un recipiente en el que se encuentre depositada la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Aquellos con experiencia en la técnica conocen bien los recipientes adecuados e incluyen materiales como botellas (plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal, etc. El recipiente también puede incluir un elemento de seguridad para evitar el acceso inapropiado a los contenidos del paquete. Además, el recipiente tiene una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también las advertencias correspondientes.

Las formulaciones pueden envasarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo frascos y ampollas sellados, y pueden almacenarse en condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se preparan partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo previamente descrito. Las unidades de dosificación de las formulaciones preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o unidad de subdosis diaria del ingrediente activo, según se enumera en la presente, o una fracción apropiada de esta.

En otro aspecto, un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable se puede formular en una composición veterinaria que comprende un portador veterinario. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos, que por otra parte son inertes o aceptables en la materia veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se podrán administrar por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía que se desee.

Métodos terapéuticos:

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" se pueden usar

indistintamente en la presente para referirse a una afección donde puede ser beneficioso el aumento en la concentración de un cannabinoide endógeno (eCB) o una afección que se puede tratar con un inhibidor de FAAH.

Como se usan en la presente, los términos “sujeto” y “paciente” se usan de manera intercambiable. Los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a un animal (por ejemplo, un ave tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un “mamífero” que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobayo, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y más preferentemente un ser humano. En una modalidad, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobayo o conejo). En una modalidad preferida, el sujeto es un “ser humano”.

El término muestra biológica, como se usa en la presente, incluye, sin limitarse a, cultivos de células *in vivo* o *ex vivo* o extractos de estos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este ; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, fluido linfático, fluido ocular, humor vítreo u otros fluidos corporales o extractos de estos.

"Tratar", "tratamiento" o "que trata" con respecto a un trastorno o enfermedad se refiere a aliviar o eliminar la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y

"que trata" se refieren a la reducción o mejora de la evolución, gravedad y/o duración de una afección en donde un aumento en la concentración de eCB podría ser beneficioso, o que se puede tratar con un inhibidor de FAAH, o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas perceptibles) de dicha afección como resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos, tales como un compuesto o composición de la invención). En modalidades específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible, de la afección en la que un aumento en la concentración de eCB podría ser beneficioso o una afección que se puede tratar con un inhibidor de FAAH. En otras modalidades, los términos “tratar”, “tratamiento” y “que trata” se refieren a la inhibición de la progresión de dicha afección, ya sea físicamente, por ejemplo, por la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, por la estabilización de un parámetro físico, o ambos.

Como se usa en la presente, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" con respecto a un trastorno o enfermedad se refieren a evitar la causa y/o efectos de una enfermedad o trastorno antes de que se manifieste la enfermedad o el trastorno. Los términos "profilaxis" o "profiláctico", como se usan en la presente, se refieren a cualquier procedimiento médico o de salud pública, cuya finalidad es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Como se usa en la presente, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una determinada afección, o la reducción o inhibición de la reaparición o dicha afección en un sujeto

que no está enfermo, pero que ha estado o está cerca de una persona con la enfermedad.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de, por ejemplo, "vacunas") para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad.

El término "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de, por ejemplo, "vacunas") para la prevención de un trastorno o una enfermedad.

En una modalidad, los métodos de la invención son una medida preventiva o de precaución para un paciente, preferentemente un ser humano, que tiene una predisposición a desarrollar una afección o un síntoma que se puede mejorar por un incremento en la concentración de eCB o tratar con un inhibidor de FAAH.

También se describen métodos para tratar o prevenir diversos trastornos con una composición que incluye cualquiera de las diversas modalidades del compuesto seleccionado de la Tabla 1. Entre los trastornos o síntomas que se pueden tratar o prevenir están:

dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neurogénico, dolor dental, dolor menstrual, dolor por dismenorrea, dolor visceral, dolor abdominal,

dolor pélvico, malestar abdominal, dolor neuropático, dolor de cabeza, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado con cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral), dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, dolor asociado a lesiones, quemaduras o traumatismos, y dolor asociado con fibromialgia);

ansiedad, depresión, un trastorno del control de los impulsos (por ejemplo, ludopatía, trastorno de compras compulsivas, hipersexualidad), un trastorno compulsivo, un síndrome de disregulación dopaminérgica, un trastorno alimenticio (anorexia y bulimia);

obesidad (por ejemplo, por la supresión del apetito), la presión intraocular elevada (por ejemplo, glaucoma), un trastorno cardiovascular (por ejemplo, hipertensión);

un trastorno inflamatorio (por ejemplo, alergia (por ejemplo, alergia a alimentos, inflamación de las vías respiratorias, inflamación de la piel e inflamación gastrointestinal), asma, enfermedad de Crohn);

emesis (por ejemplo, como un efecto secundario de la quimioterapia), algunos tipos de cáncer, insulto excitotóxico (por ejemplo, en la isquemia cerebral, convulsiones y edema debido a una lesión traumática del cerebro), asfixia;

conductas adictivas, trastornos del sueño, epilepsia, daño epileptiforme inducido, enfermedades progresiva del SNC (por ejemplo, Parkinson, desordenes neuromotores, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción motora y de Huntington, discinesia), trastornos de hiperactividad, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de movimiento periódico de las piernas;

trastornos gastrointestinales (por ejemplo, atenuación de la acumulación de fluidos inducida por el cólera, náuseas, vómitos, úlceras gástricas, diarrea, íleo paralítico, IBS, IBD, colitis y afecciones de reflujo gastro-esofágico);

trastornos del sistema urinario (por ejemplo, vejiga hiperactiva y cistitis intersticial)

y trastornos autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención del dolor. El dolor puede ser dolor crónico, dolor agudo, dolor perioperatorio (por ejemplo, asociado con la cirugía), dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado con procedimientos quirúrgicos ortopédicos, procedimientos quirúrgicos ginecológicos, procedimientos quirúrgicos abdominales, incisiones, procedimientos quirúrgicos bucales), dolor visceral, dolor abdominal, malestar abdominal, dolor pélvico, dolor

inflamatorio, dolor por cáncer, dolor de cabeza, dolor asociado a la tos, dolor neuropático, dolor por desaferentización, dolor nociceptivo crónico, dolor en los dientes (como odontalgia), dolor de huesos, dolor en las articulaciones (por ejemplo, osteoartritis o artritis reumatoide), dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular, fibromialgia), dolor asociado con fibromialgia, dolor de parto, dolor asociado con lesiones, traumatismos, alergias, dermatitis, inmunodeficiencia, enfermedad de Hodgkin, miastenia grave, síndrome nefrótico, esclerodermia o tiroiditis, dolor mediado por las vía central y periférica, o dolor asociado con, o que resulta de, lesión o la edad, dolores menstruales, dolor neurogénico, dolor por dismenorrea, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable) y dolores asociados con quemaduras.

El dolor neuropático se inicia o tiene como causa una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso central o periférico. Se puede presentar en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal y determinadas regiones del cerebro. También puede ser el resultado de un trastorno de los nervios periféricos, tales como neuroma, compresión del nervio, aplastamiento del nervio, estiramiento del nervio o transección incompleta de los nervios. Puede estar asociado con lesiones neuronales, tales como aquellas inducidas por diabetes, VIH, infección por herpes, deficiencias nutricionales o un accidente cerebrovascular. El dolor neuropático crónico puede resultar de una lesión y/o inflamación, tal como dolor crónico de la zona lumbar. El dolor neuropático agudo incluye, por ejemplo, dolor

traumático (por ejemplo, dolor de fracturas óseas, esguinces, torceduras y daños en los tejidos blandos), dolor muscular, dolor por quemaduras, dolor por quemaduras de sol. El dolor neuropático también puede estar asociado con, por ejemplo, lesión del nervio, trauma en la cabeza, hiperalgesia, alodinia, disestesia, ciática, amputación (por ejemplo, el síndrome del miembro fantasma, dolor del muñón), fibromialgia, neuropatía por quimioterapia, dolor por cáncer (por ejemplo, tumores del tronco cerebral, tálamo o corteza), neuropatía relacionada con el SIDA, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, esclerosis múltiple, avulsiones de raíz, síndrome post-toracotomía. Puede ser el resultado de una lesión del sistema nervioso central (tal como el dolor en pacientes con accidente cerebrovascular o con lesiones de la médula espinal). El dolor neuropático también incluye dolor de la zona lumbar, dolor inducido por toxina, dolor neurogénico, síndrome de dolor talámico, dolor por movimientos repetitivos (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) o dolor inducido por el síndrome postmastectomía, por cirugía o por radiación. Se cree que la neuralgia es un tipo de dolor neuropático relacionado con cuatro posibles mecanismos: un mal funcionamiento de la puerta de iones, un nervio que se vuelve mecánicamente sensible y crea una señal ectópica, señales cruzadas entre las fibras grandes y pequeñas, y un mal funcionamiento debido a daños en el procesador central. Bajo el título general de neuralgia están la neuralgia del trigémino (NT), neuralgia del trigémino atípica (ATN) y neuralgia post-herpética (provocada por la culebrilla o herpes). La neuralgia también está involucrada en trastornos como ciática y plexopatía braquial con neuropatía. Las neuralgias que no involucran el nervio trigémino son la neuralgia occipital y neuralgia del glosofaríngeo. El dolor

neuropático también incluye dolor referido.

El dolor o malestar visceral, abdominal o pélvico incluye, por ejemplo, dolor en el páncreas (por ejemplo, dolor asociado con pancreatitis), dolor urológico (por ejemplo, asociado con cistitis intersticial, dolor en la vejiga urinaria, dolor de próstata), dolor renal (por ejemplo, cólico renal, dolor causado por cálculos renales), dolor ginecológico (por ejemplo, dismenorrea, calambres menstruales, menstruación, endometriosis, dolor de ovarios), dolor gastrointestinal (por ejemplo, el dolor asociado con el síndrome del intestino irritable (IBS, con todas sus variantes), enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, úlceras pépticas, dolor de estómago, dolor en el recto, dolor abdominal, dolor intestinal, calambres intestinales, gastritis y dispepsia no ulcerosa), angina, isquemia miocárdica. El dolor visceral también incluye dolor en el pecho no cardiaco y dolor referido. También se incluye dolor abdominal, visceral o pélvico causado por cáncer, infecciones bacterianas, infecciones parasitarias, cirugía, trauma, medicamentos, cálculos biliares y diverticulitis o trastornos digestivos. El dolor inflamatorio incluye tanto el dolor inflamatorio que es un componente importante de un trastorno o enfermedad como el que se considera un componente o síntoma menor. Por ejemplo, el dolor inflamatorio inducido por o asociado con trastornos tales como osteoartritis, fiebre reumática, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tendinitis, artritis juvenil, espondilitis, artritis gotosa, artritis psoriásica, cistitis intersticial, neuritis periférica, mucositis, fibromialgia, pancreatitis, enteritis, diverticulitis, celulitis, fracturas de huesos, íleo postoperatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colecistitis, teno-sinovitis, gota, vulvodinia, fibromialgia,

esguinces y torceduras, lupus eritematoso sistémico, miositis, bronquitis y gripe y otras infecciones virales, tales como el resfriado común. El dolor inflamatorio incluye también dolor mantenido simpáticamente, dolor causado por la mordedura de serpientes venenosas y no venenosas, mordedura de araña o picadura de insecto, dolor de lesiones deportivas, dolor de esguince, dolor en las articulaciones, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor osteomuscular y dolor por las enfermedades inflamatorias del intestino. Entre los trastornos del dolor inflamatorio que se pueden tratar se incluyen algunos trastornos o enfermedades autoinmunes.

El dolor por cáncer puede ser inducido por o asociado con tumores como leucemia linfática, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, osteosarcoma, cáncer de huesos, linfogranulomatosis, linfosarcoma, tumores malignos sólidos y metástasis extensas. El dolor por quimioterapia es un efecto secundario de los tratamientos de quimioterapia.

El dolor de cabeza incluye cefalea en racimos, migrañas con o sin aura, cefalea de tipo tensional, dolores de cabeza causados por una lesión o infección, resacas y dolores de cabeza de origen desconocido.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Los ejemplos de trastornos con componentes inflamatorios

incluyen asma, alergia atópica, alergia, ateroesclerosis, asma bronquial, eczema, glomerulonefritis, enfermedad injerto contra huésped, anemia hemolítica, osteoartritis, sepsis, choque séptico (por ejemplo, como antihipovolémico y/o agentes antihipotensivos), lupus eritematoso sistémico, accidente cerebrovascular, trasplante de tejidos y órganos, vasculitis, cistitis intersticial, retinopatía diabética y lesión pulmonar inducida por ventilador. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente también se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o la prevención de los estados de la enfermedad o las indicaciones acompañados de procesos inflamatorios, tales como:

(1) Enfermedades pulmonares: por ejemplo, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfisema, síndrome de afección respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma que incluye el asma alérgica (atópica o no atópica), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, la exacerbación viral o bacteriana del asma, otras asmas no alérgicas y "síndrome del lactante sibilante", neumoconiosis, que incluye la aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;

(2) Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades musculoesqueléticas: por ejemplo, todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente la artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia reumática, la artritis reactiva, las enfermedades reumáticas de tejidos blandos, enfermedades inflamatorias de los tejidos blandos de otros

orígenes, síntomas de la artritis en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis), tendinitis, bursitis, osteoartritis, artritis traumática, gota (artritis metabólica), colagenosis de cualquier origen, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, síndrome Felty y osteoporosis, y otras enfermedades de resorción ósea;

(3) Enfermedades alérgicas, que incluyen todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, parasitaria infecciosa, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a los fármacos, derivados de la sangre, agentes de contraste, etc., reacción anafiláctica (anafilaxia), urticaria, edema angioneurótico, hipersensibilidad retardada o inmediata y dermatitis por contacto;

(4) Enfermedades vasculares: por ejemplo, panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, ateroesclerosis, daño por reperfusión y eritema nudoso, isquemia del miocardio, trombosis;

(5) Enfermedades dermatológicas: por ejemplo dermatitis, psoriasis, quemaduras solares, quemaduras y eczema;

(6) Enfermedades renales, urinarias y del páncreas: por ejemplo, síndrome nefrótico y todo tipo de nefritis (tal como la glomerulonefritis); pancreatitis;

hiperreflexia de la vejiga a continuación de una inflamación de la vejiga; otras enfermedades renales que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones descritos en la presente incluyen la incontinencia urinaria o inflamación de la vesícula, urgencia uresestesia, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, cistitis intersticial o la prostatitis crónica;

(7) Enfermedades hepáticas: por ejemplo la desintegración aguda de las células del hígado, hepatitis aguda de diferentes orígenes (tal como viral, tóxica, inducida por fármacos) y la hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente, fibrosis hepática asociada con daño hepático o enfermedad, que incluye las fibrosis provocadas o exacerbadas por cirrosis hepática alcohólica, la hepatitis viral crónica, esteatohepatitis no alcohólica y cáncer de hígado primario;

(8) Enfermedades gastrointestinales: por ejemplo, úlceras, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerativa, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, íleo, esofagitis, úlcera inducida por AINE, dispepsia no ulcerosa y reflujo gastroesofágico;

(9) Enfermedades neurodegenerativas: por ejemplo, el tratamiento/reducción de la neurodegeneración luego de un infarto, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, edema, lesiones de la médula espinal, isquemia cerebral, convulsiones, neurodegeneración asociada con la esclerosis múltiple o similares, neuroprotección, neurogénesis;

(10) Enfermedades de los ojos: por ejemplo la queratitis alérgica, uveítis o iritis, conjuntivitis, blefaritis, neuritis del nervio óptico, coroiditis, glaucoma y oftalmia simpática;

(11) Enfermedades del área del oído, la nariz y la garganta (ENT): por ejemplo, tinnitus, rinitis alérgica o fiebre del heno, gingivitis, otitis externa, provocadas por eczema de contacto, infección, etc., y otitis media;

(12) Enfermedades progresivas del sistema nervioso central o neurológicas: por ejemplo, edema cerebral, en particular el edema cerebral relacionado con tumores, esclerosis múltiple, la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda, meningitis, lesión medular aguda, traumatismo; trastornos cognitivos tales como la demencia, en particular la demencia degenerativa (que incluye la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, corea de Huntington, enfermedad de Pick, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia vascular (que incluye demencia por infartos múltiples y demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal, infecciones y afecciones relacionadas, tal como la infección por VIH); síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, accidente cerebrovascular y varias formas de convulsiones (como espasmos con cabeceo), hiperactividad, disquinesias;

(13) Enfermedades de la sangre: por ejemplo, anemia hemolítica adquirida, anemia aplásica y trombocitopenia idiopática;

(14) Enfermedades tumorales: por ejemplo leucemia linfática aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, linfogranulomatosis, linfosarcoma, tumores sólidos malignos, pólipos colorrectales y metástasis extensas; otras enfermedades proliferativas tales como la retinopatía diabética y la angiogénesis tumoral (por ejemplo, la degeneración macular húmeda).

(15) Enfermedades endócrinas: por ejemplo, oftalmopatía endocrina, orbitopatía endocrina, crisis tirotóxica, tiroiditis de Quervain, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfomatosa, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes tipo I (tal como la diabetes insulinodependiente); trasplantes de órganos y tejidos, y enfermedades de injerto contra huésped;

(16) Estados graves de choque: por ejemplo, choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS);

(17) Enfermedades infecciosas parasitarias virales o bacterianas: por ejemplo, SIDA y meningitis; y

(18) Varias otras estados de enfermedad o afecciones que incluyen, restenosis posterior a angioplastia coronaria transluminal percutánea, dolor agudo y crónico, ateroesclerosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, lesiones térmicas, daño multiorgánico secundario

por traumatismo, enterocolitis necrosante y síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, sarcoidosis, gingivitis, pirexia; edema como resultado de traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral y angioedema, y diabetes (tales como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia postcapilar y síntomas de la diabetes asociados a la insulitis (por ejemplo, hiperglicemia, diuresis, proteinuria y aumento de nitritos, y la excreción urinaria de calicreína)).

Los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento de enfermedades o trastornos gastrointestinales (GI): por ejemplo, trastornos gastrointestinales funcionales, úlceras, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, diarrea, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, íleo, dispepsia funcional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención de prurito (picazón). Por ejemplo, incluiría prurito que se origina en la piel (prurito cutáneo), prurito neuropático, prurito neurogénico o psicogénico. El prurito (picazón) puede ser un síntoma de enfermedades primarias de la piel o de una enfermedad sistémica. Las enfermedades de la piel notorias por causar prurito

intenso incluyen la sarna, la pediculosis, las picaduras de insectos, la urticaria, las dermatitis atópicas y de contacto, el liquen plano, la miliaria y la dermatitis herpetiforme. En otros casos, el prurito es evidente sin ningún tipo de lesión identificable en la piel: por ejemplo, la piel seca (especialmente en personas de edad avanzada), una enfermedad sistémica y el uso de ciertos medicamentos pueden generar prurito. Las enfermedades sistémicas que causan prurito generalizado incluyen las enfermedades colestásicas, uremia, policitemia vera y neoplasias hematológicas. El prurito también puede ocurrir durante los últimos meses del embarazo. Los barbitúricos, salicilatos, la morfina y la cocaína pueden causar prurito. Las causas menos definidas de prurito incluyen el hiper e hipotiroidismo, la diabetes, la deficiencia de hierro y cánceres internos de muchos tipos.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente pueden usarse solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención de síndromes relacionados con el abuso de sustancias, trastornos o enfermedades que incluyen, por ejemplo, el abuso de fármacos y la abstinencia de fármacos. Entre otras sustancias se pueden incluir alcohol, anfetaminas, sustancias similares a las anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, nicotina (y/o productos del tabaco), heroína, barbitúricos, fenciclidina (o compuestos similares a la fenciclidina), hipnóticos-sedantes, benzodiazepinas o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas también se pueden usar para tratar los síntomas de abstinencia y ansiedad inducida por sustancias o trastornos del estado de ánimo.

Además, se pueden usar para reducir la ansiedad por el tabaco; tratar la dependencia, adicción o abstinencia de la nicotina o ayudar en el abandono o la disminución del tabaco en un sujeto que lo necesita.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o la prevención de trastornos psiquiátricos, tales como la depresión (que incluye el trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes (por ejemplo, con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos y/o rasgos melancólicos), con inicio en el posparto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos (por ejemplo, con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas), depresión neurótica y fobia social, demencia acompañada de depresión, depresión asociada a la fibromialgia, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales y/o trastornos cognitivos); psicosis maníacodepresiva, trastornos bipolares, estados psicóticos extremos (tales como manía, esquizofrenia y oscilaciones excesivas del estado de ánimo donde se desea la estabilización del comportamiento); trastorno por estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo, estereotípico, autolesivo y conductas repetitivas, tricotilomanía), temblores de origen psiquiátrico tales como discinesia, discinesia asociada a la enfermedad de Parkinson, distonía o espasticidad, distonía o espasticidad asociadas a la esclerosis múltiple. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente también se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o la prevención de los trastornos de la

atención, tales como ADHD (trastornos de hiperactividad con déficit de atención), hiperactividad, trastornos de hiperactividad, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de movimientos periódicos de las piernas, autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada, un trastorno del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, trastorno de compras compulsivas, hipersexualidad), un trastorno compulsivo, síndrome de disregulación dopaminérgica, agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizados por el aislamiento social. También se pueden usar para el tratamiento de los temblores psiquiátricos, por ejemplo las disquinesias (por ejemplo, asociadas con la enfermedad de Parkinson), distonía o espasticidad (por ejemplo, asociados con la esclerosis múltiple).

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención de una enfermedad autoinmune o trastorno, o al menos de un síntoma que se asociado con dicha enfermedad o trastorno, que incluyen, por ejemplo, alopecia areata (también conocida como esclerosis sistémica (SS)), amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, espondilartritis anquilosante, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, enfermedad autoinmune de Addison, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), síndrome autoinmune linfoproliferativo (ALPS), trombocitopenia púrpura autoinmune (ATP), enfermedad de Behcet, miocardiopatía, esprue celíaco, dermatitis herpetiforme, síndrome de fatiga crónica (SFC), polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (CIPD), penfigoide

cicatricial, enfermedad de crioaglutininas, enfermedades del tejido conectivo, síndrome CREST, enfermedad de Crohn, enfermedad de Degos, dermatomiositis juvenil, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, enfermedad injerto contra huésped, rechazo del trasplante, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia púrpura idiopática (ITP), nefropatía IgA, diabetes mellitus insulinodependiente, artritis crónica juvenil (enfermedad de Still), artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, esclerosis múltiple, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriática, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva (PSS), síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, colitis ulcerativa, espondiloartritis indiferenciada, uveítis, vitiligo y granulomatosis de Wegener. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para la neuroprotección en individuos que sufren de esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritos en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos o neurodegenerativos. Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen la demencia, particularmente la

demencia degenerativa (como la demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de priones y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de la neurona motora; demencia vascular (que incluye la demencia multi-infarto); así como la demencia asociada con lesiones que ocupen el espacio intracraneal; traumatismos; infecciones y afecciones relacionadas (que incluye la infección por VIH); la demencia en la enfermedad de Parkinson, metabolismo; toxinas, anoxia y deficiencia de vitamina; y un leve deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado con la edad. Los ejemplos de trastornos neurológicos incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia, lesión traumática de la cabeza o el cerebro, inflamación del cerebro, lesiones en los ojos, accidente cerebrovascular y neuroinflamación. Los compuestos y composiciones que se describen en la presente también se pueden usar para el tratamiento/reducción de la neurodegeneración o disminución de la actividad cerebral asociada con accidentes cerebrovasculares, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión traumática del cerebro, hipoxia, hipoglicemia, envenenamiento por gas, intoxicación por fármacos, diabetes mellitus, edema, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, convulsiones, neurodegeneración asociada con la esclerosis múltiple o similares.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticos que se describen en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada para el tratamiento o la

prevención de los trastornos oculares que incluyen, por ejemplo, glaucoma (como glaucoma de presión normal), retinitis por presión intraocular asociada al glaucoma, retinopatías, uveítis y lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo, conjuntivitis). Los trastornos oculares también incluyen las condiciones de enfermedades neurodegenerativas de la retina y el nervio óptico, por ejemplo, en pacientes que presentan factores de riesgo para el glaucoma, tales como alta presión intraocular, historia familiar de glaucoma, glaucoma en el ojo contralateral y miopía elevada.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente se pueden usar solos o en terapia combinada, para tratar o prevenir trastornos relacionados con el apetito como emesis, vómitos y náuseas, problemas de comportamiento con los alimentos o trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexias, caquexias, condiciones de desgaste y bulimia) y la obesidad o los trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, diabetes tipo II, hiperlipidemia).

Determinados trastornos ginecológicos se pueden tratar mediante la inhibición de la contracción del útero provocada por hormonas y la contracción muscular inducida por prostanoides por medio del uso de compuestos o composiciones que se describen en la presente, por ejemplo, parto prematuro, dolores menstruales, irregularidad menstrual, dismenorrea.

Algunos trastornos del sueño se pueden tratar con los compuestos o

composiciones que se describen en la presente, por ejemplo insomnio, terrores nocturnos, pesadillas, sueños vívidos, inquietud, bruxismo, sonambulismo, narcolepsia, trastornos de ajuste del ritmo circadiano y similares. También se contemplan los trastornos del sueño asociados con trastornos neurológicos o mentales, o con dolor.

Las enfermedades cardiovasculares que se pueden tratar con los compuestos y composiciones de la invención incluyen la isquemia del miocardio, trombosis, hipertensión o arritmias cardíacas.

Los compuestos y las composiciones de la invención son también útiles para el tratamiento veterinario de los animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, que incluyen, de modo no taxativo, perros, gatos, ratones, ratas, hámsteres, jerbos, cobayos, conejos, caballos, cerdos y ganado.

En otra modalidad, la invención proporciona un método de inhibición de FAAH en una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de la invención. El uso de un inhibidor de FAAH en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, de modo no taxativo, los ensayos biológicos y el almacenamiento de muestras biológicas.

Terapias de combinación:

Los compuestos y composiciones farmacéuticas que se describen en la presente se pueden usar en la terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento de combinación con más de un agente activo, donde los agentes activos están en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos se pueden administrar por separado o en conjunto. En adición, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro agente.

Cuando se administra conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, cuando se administra conjuntamente con otro medicamento para el dolor, una “cantidad eficaz” del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Las dosis adecuadas se conocen para los agentes aprobados y el experto puede ajustarlas de acuerdo con la afección del sujeto, el(los) tipo(s) de afección(es) que se trata y la cantidad de un compuesto descrito en la presente invención que se usa. En los casos donde no se menciona una cantidad expresamente, se debe asumir una cantidad eficaz. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal/día, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal/día, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 30 mg/kg peso corporal/día, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal/día.

Cuando se emplea la terapia combinada, puede logarse una cantidad

eficaz usando una primera cantidad de un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato (por ejemplo, hidrato), co-cristal o profármaco de él y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional (por ejemplo, un agente para tratar el dolor).

En una modalidad de esta invención, el compuesto seleccionado de la Tabla 1 y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que pudiera ser terapéuticamente eficaz si se administra sola). En otra modalidad, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad la cual sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis sub-terapéutica). En aun otra modalidad, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 pueden administrarse en una cantidad efectiva, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En aun otra modalidad, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 pueden administrarse en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico contra el cáncer adecuado, se administra en una cantidad eficaz.

Como se usa en la presente, los términos “en combinación” o “coadministración” pueden usarse de manera intercambiable para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos y/o profilácticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, agentes terapéuticos y/o profilácticos) a un sujeto.

La coadministración abarca la administración de la primera y de la segunda cantidad de los compuestos de una manera prácticamente simultánea, tal como en una composición farmacéutica única, por ejemplo, una cápsula o comprimido que tiene una proporción fija de la primera y de la segunda cantidad, o en cápsulas o comprimidos múltiples, separadas para cada una. Adicionalmente, tal coadministración también abarca el uso de cada compuesto de una manera secuencial en cualquier orden. Cuando la coadministración involucra la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de la Tabla 1 y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede resultar en el efecto terapéutico deseado puede estar en el intervalo desde minutos a horas y se puede determinar al tener en cuenta las propiedades de cada compuesto tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y el segundo agente terapéutico se pueden administrar en cualquier orden dentro de un plazo de aproximadamente 24 horas entre sí, dentro de un plazo de aproximadamente 16 horas entre sí, dentro de un plazo de aproximadamente 8 horas entre sí, dentro de un plazo de aproximadamente 4 horas entre sí, dentro de un plazo de aproximadamente 1 hora entre sí o dentro de un plazo de aproximadamente 30 minutos entre sí.

Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente

profiláctico o terapéutico tal como un compuesto descrito en la presente descripción) puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes de), junto a o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas posterior a) la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como una agente anticancerígeno) a un sujeto.

Los agentes terapéuticos adicionales que pueden combinarse con los compuestos descritos en la presente incluyen, de modo no taxativo:

inhibidores de FAAH: por ejemplo, OL-135, LY2183240, URB-597, CAY-10402, PF-750, BMS-469908, SSR-411298, TK-25, PF-04457845, PF-3845, SA-47, JNJ-245, JNJ-28833155 y JNJ-1661010;

calmantes tales como acetaminofén o paracetamol;

fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como los derivados del ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofen, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido

tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados del ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, epiroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona), y los inhibidores de la COX-2, tales como los coxibs (celecoxib, deracoxib, valdecoxib, rofecoxib, parecoxib y etoricoxib);

otros agentes para aliviar el dolor tales como gabapentina, capsaicina tópica, tanezumab, esreboxetina;

agonistas de los receptores opiáceos como morfina, propoxifeno (Darvon^{TM}), tramadol, buprenorfina;

agonistas de los receptores cannabinoides tales como dronabinol, Δ9-THC, CP-55940, WIN-55212-2, HU-210;

agentes antiinfectivos;

bloqueadores de los canales de sodio tales como la carbamazepina,

mexiletina, lamotrigina, pregabalina, tectina, NW-1029, CGX-1002;

bloqueadores de los canales de calcio tipo N como ziconotide, NMED-160, SPI-860, moduladores serotonérgicos y noradrenérgicos tales como el SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;

anestésicos locales, tales como ambroxol, lidocaína;

agonistas y antagonistas de VR1, como NGX-4010, WL-1002, ALGRX-4975, WL-10001, AMG-517;

agentes que se usan para la migraña, como sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, eletriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida;

agentes tópicos que se usan en el tratamiento del prurito localizado: por ejemplo, lociones de alcanfor/mentol o cremas que contienen 0.125 a 0.25% de mentol, doxepina (por ejemplo, Sinequan™, Zonalon™), fenol (por ejemplo, Cepastat®, gárgaras de Cloraseptic®, Ulcerease), pramoxina 0.5 a 2% (por ejemplo, pomada de Anusol™, Proctofoam-NS, Tronolane™ crema, Tucks™ Hemorroidal), mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA), y corticosteroides;

agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores como el metotrexato, ciclosporina A (que incluye, por ejemplo, ciclosporina en microemulsión),

tacrolimus, corticosteroides, estatinas, interferón beta, Remicade™ (infliximab), Enbrel™ (etanercept) y Humira™ (adalimumab);

agentes diseñados para tratar el abuso del tabaco: por ejemplo, agonistas parciales del receptor de nicotina, hipoclorito de bupropión (también conocido bajo el nombre comercial de Zyban™) y las terapias de reemplazo de nicotina;

agentes ADD/ADHD: por ejemplo, Ritalin™ (clorhidrato de metilfenidato), Strattera™ (clorhidrato de atomoxetina), Concerta™ (clorhidrato de metilfenidato) y Adderall™ (aspartato de anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextroanfetamina y sulfato de dextroanfetamina);

agentes para tratar el alcoholismo, como los antagonistas de opioides (por ejemplo, la naltrexona (también conocida con el nombre comercial ReVia M) y nalmefeno), disulfiram (también conocido bajo el nombre comercial Antabuse™) y el acamprosato (también conocido bajo el nombre comercial Campral™));

agentes para reducir los síntomas de abstinencia de alcohol como las benzodiacepinas, bloqueadores beta, clonidina, pregabalina, carbamazepina y gabapentina (Neurontin™);

agentes antihipertensivos: por ejemplo, inhibidores de ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina II, tales como benazepril, captopril,

enalapril, fosinopril, lisinopril, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, candesartán, telmisartán, valsartán, inhibidores de la renina tales como aliskiren, vasodilatadores tales como minoxidil;

agentes que se usan para tratar el glaucoma: por ejemplo, mióticos de acción directa (agonistas colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de la colinesterasa), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, agonistas adrenérgicos selectivos (por ejemplo, apraclonidina, brimonidina), beta-bloqueadores (timolol, betaxolol, carteolol, levobetaxolol, levobunolol, metipranolol), diuréticos osmóticos (por ejemplo, glicerina, manitol));

antidepresivos: por ejemplo, los SSRI (por ejemplo, fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina), antidepresivos dopaminérgicos (por ejemplo, bupropión y amineptina), SNRI (por ejemplo, venlafaxina y reboxetina);

agentes de mejora cognitiva: por ejemplo, clorhidrato de donepezil (Aricept™) y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa;

agentes antieméticos: por ejemplo los antagonistas de 5HT3 tales como ondansetrón, granisetrón, metoclopramida;

agentes neuroprotectores: por ejemplo, la memantina, L-dopa, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, agentes neuroprotectores actualmente en investigación que incluyen fármacos antiapoptóticos (CEP 1347 y CTCT346), lazaroides, bioenergéticos, agentes antiglutamatérgicos y receptores de la dopamina. Otros agentes neuroprotectores evaluados clínicamente son, por ejemplo, inhibidores de la monoamino oxidasa B selegilina y rasagilina, agonistas de la dopamina, y la coenzima Q10 fortificante del complejo I mitocondrial;

medicamentos antipsicóticos: por ejemplo, ziprasidona (Geodon™), risperidona (Risperdal™) y olanzapina (Zyprexa™);

agentes que se usan para la esclerosis múltiple tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex™, Betaseron™), baclofeno y Copaxone™;

fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) como metotrexato, azatioptrina, leflunomida, pencilinamina, sales de oro, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, CP 690, 550, modificadores de respuesta biológica (BRM) tales como Enbrel™, Remicade™, antagonistas de la IL-1, AINE tales como piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y otros similares; inhibidores selectivos de COX-2 como Celebrex™; inhibidores de COX-1 como Feldene™, inmunosupresores como los esteroides, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y similares;

inhibidores de PDE4 como teofilina, clorhidrato de drotaverine, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipamfilina, tofimilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (Celgene), CC-1088 (Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (Ono), CC-10004 (Celgene) y MN-001 (Kyorin), ibudilast y pentoxifilina, para uso en el tratamiento de la inflamación, trastornos pulmonares y como broncodilatadores;

corticosteroides como la betametasona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;

antagonistas de los receptores de la histamina H1, como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina y levocetirizina;

antagonistas de los receptores de la histamina H2, como cimetidina, famotidina y ranitidina;

inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, pantoprazol y

esomeprazol;

antagonistas de los leucotrienos e inhibidores de la 5-lipoxígenoasa tales como zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileutón;

agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina tales como ABT-202, A-366833, ABT-594, BTG-102, A-85380, CGX1204;

antagonistas del receptor P2X3 tales como A-317491, ISIS-13920, AZD 9056;

agonistas y antagonistas de NGF tales como RI-724, RI-1024, AMG-819, AMG-403, PPH 207;

antagonistas de NK1 y NK2 tales como DA-5018, R-116301; CP-728663, ZD-2249;

antagonistas de NMDA tales como NER-MD-11, CNS-5161, EAA-090, AZ-756, CNP-3381, moduladores de los canales de potasio como CL-888, ICA-69673, retigabina;

moduladores de GABA como lacosamida y propofol;

agentes anticancerígenos, tales como los inhibidores de la tirosina quinasa imatinib (Gleevec™/Glivec™) y gefitinib (Iressa™);

fármacos antihiperlipidémicos tales como estatinas, ezetimibe, niacina y los secuestrantes de ácidos biliares;

agentes de la supresión del apetito: por ejemplo, sibutramina, taranabant, rimobamant;

medicamentos antidiabéticos tales como la insulina, tolbutamida (Orinase™), acetohexamida (Dymelor™), tolazamida (Tolinase™), clorpropamida (Diabinese™), glipizida (Glucotrol™), gliburida (Diabeta™, Micronase™, Glynase™), glimepirida (Amaryl™), gliclazida (Diamicron™), repaglinida (Prandin™), nateglinida (Starlix™), pramlintida (Symlin™) y exenatida (Byetta™);

moduladores serotonérgicos y noradrenérgicos tales como SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram, flibanserina y

agentes GI: por ejemplo, laxantes (por ejemplo, lubiprostona (Amitiza™), Fybogel®, Regulan®, Normacol® y similares), un agente gastrointestinal que se usa para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico y del estreñimiento predominante IBS, estimulantes de la motilidad GI (por ejemplo, domperidona,

metoclopramida, mosaprida, itoprida), fármacos antiespasmódicos (por ejemplo, anticolinérgicos tales como hiosciamina o diciclomina), medicamentos antidiarreicos como loperamida (Imodium™) y subsalicilato de bismuto (como el que se encuentra en Pepto Bismol™ y Kaopectate™), agonistas de la GCC (guanilato ciclasa C) (por ejemplo, linaclotida), agonistas de 5HT4 (por ejemplo, tegasarode), antagonistas de 5HT3 (por ejemplo, alosetrón, ramosetrón, ondansetrón).

EJEMPLOS

Técnicas analíticas generales

LC/MS se corrió en un sistema Waters Acquity con una columna C18 Polar y 5 a 60% acetonitrilo/agua durante 5 minutos. El método de ionización para MS fue el electrospray.

Se corrió la cromatografía de columna automatizada con un sistema ISCO. En cada caso se usó uno de Companion, Combiflash o Combiflash Rf.

Las reacciones en microondas se llevaron a cabo en un Personal Chemistry Optimizer, a 0–240 ^{o}C, una alimentación de 0–300 W y una presión de 0–21 bar.

La HPLC para la purificación se corrió en un instrumento Varian Prepstar en las siguientes condiciones:

Solvente A: ácido trifluoroacético 0.1% en agua

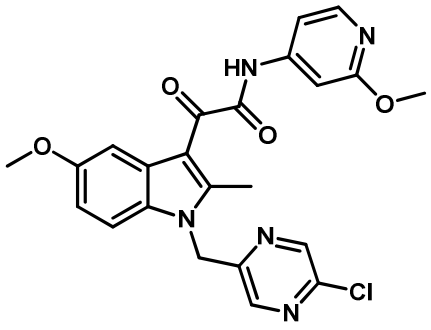
Solvente B: ácido trifluoroacético 0.1% en acetonitrilo

Tiempo	% Solvente A	% Solvente B	Flujo	Momento de la inyección
0:00	90	10	15	X
35:00	5	95	15	
43:00	5	95	15	
45:00	95	5	15	
50:00	98	2	0	

Todas las referencias proporcionadas en los Ejemplos se incorporan en la presente descripción mediante esta referencia en su totalidad. Como se usa en la presente, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones coinciden con los usados en la literatura científica contemporánea. Ver, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2ª Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, incorporada en la presente descripción mediante esta referencia en su totalidad.

Ejemplo 1 (ver la ruta 1, procedimientos A, B, C y D)

2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (12)



A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (3.45 g, 21.4 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (2.06 ml, 23.5 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y el análisis LCMS indicó la presencia de cloruro cetoácido (a través del análisis del producto de la metanólisis). La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y después se reconstituyó en diclorometano (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió metanol (8.00 ml, 198 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, lo que resultó en la formación de un precipitado sólido, el cual se filtró y se lavó con hexanos y se secó para proporcionar 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (4.08 g, 16.5 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido rosa pálido. No fue necesario ninguna purificación adicional de este material. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.49 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Una solución de 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo

(672 mg, 2.72 mmol), metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (787 mg, 3.53 mmol), carbonato de potasio (451 mg, 3.26 mmol) y yoduro de potasio (22.6 mg, 0.136 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 65°C durante seis horas, después de lo cual la reacción se diluyó en agua y se trató con solución de cloruro de sodio saturada, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un aceite marrón oscuro. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) con 30 a 100 % de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. El producto, 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (818 mg, 2.19 mmol, 80 % de rendimiento) se aisló como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.54 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).

A una solución de 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (810 mg, 2.167 mmol) en tetrahidrofurano (9.3 ml), metanol (3.1 ml) y agua (3.1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (136 mg, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se concentró hasta un residuo, se reconstituyó en agua y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido clorhídrico 3M, se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (737 mg, 2.05 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.52 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.90 (dd,

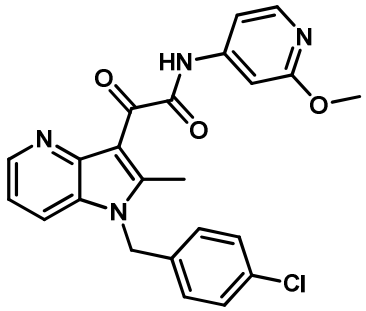
1H), 5.56 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). [El protón de ácido carboxílico no se observó en el espectro ^{1}H NMR]. LCMS: 1.62 minutos: $[ES]^-$ encontrado 358.20.

A una solución de ácido 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (500 mg, 1.39 mmol) y trietilamina (969 µl, 6.95 mmol) en acetonitrilo (6.9 ml) se añadió 2-metoxipiridin-4-amina (190 mg, 1.53 mmol) seguido por un 50% en solución de acetato de etilo de T3P (2.48 ml, 4.17 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, después de lo cual el análisis LCMS indicó que la reacción se completó. Se añadió agua a la mezcla de reacción después de lo cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) con 30 a 100% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (435 mg, 0.934 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (br. s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.89 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). LCMS: 2.50 minutos, $[ES]^-$ encontrado 464.30.

Ejemplo 2 (ver la ruta general 2, procedimiento E, F, C y D)

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-

il)-2-oxoacetamida (3)



A una solución de 2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (74.4 mg, 0.563 mmol) y cloruro de 4-clorobencilo (0.0780 ml, 0.619 mmol) en DMSO (8 ml) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de potasio en polvo (69.5 mg, 1.24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, después de lo cual el análisis LCMS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo claro. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 30 a 90% de acetato de etilo en hexanos durante 80 minutos y proporcionó 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (64.2 mg, 0.250 mmol, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).

A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (341 mg, 1.33 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió tricloruro de aluminio (886 mg, 6.65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, después de lo que se añadió oxalilcloruro de etilo (0.744 ml, 6.65 mmol). La mezcla de

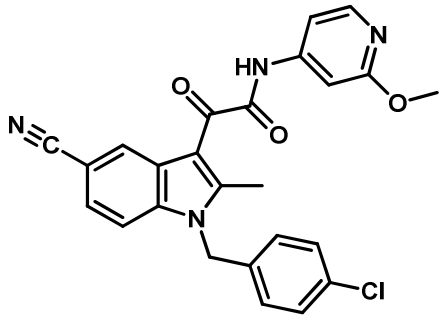
reacción se agitó a temperatura ambiente por tres horas adicionales, después de lo cual se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio) se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacético (76.5 mg, 0.233 mmol, 18% de rendimiento) de un sólido blanco. Este material se usó sin purificación en la próxima etapa. El producto pretendido de esta reacción, 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo, se observó en cantidades de trazas y no se aisló de la mezcla de reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.44 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.77 (s, 3H) [El protón de ácido carboxílico no se detectó en la ^{1}H NMR]. LCMS: 2.18 minutos, $[ES]^-$ encontrado 327.10.

A una solución de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacético (76.5 mg, 0.218 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se añadió trietilamina (0.304 ml, 2.18 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (29.8 mg, 0.240 mmol), seguido por solución de acetato de etilo de T3P 50% (972 mg, 1.53 mmol). La reacción se calentó hasta 60°C por 2 horas, después d se añadieron trietilamina (0.304 ml, 2.18 mmol) y solución de T3P (972 mg, 1.53 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a 60°C por 12 horas, después se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 10 a 60% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (31 mg, 0.071 mmol, 33% de rendimiento) se

aisló como un sólido color tostado claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12.5 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 6.87 (d, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

Ejemplo 3 (ver la ruta general 3, procedimiento E y G)

2-(1-(4-clorobencil)-5-ciano-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (15)



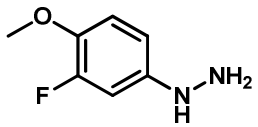
A una solución a temperatura ambiente de 2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (1.89 g, 12.1 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (1.53 ml, 12.1 mmol) en DMSO (40.3 ml) se añadió hidróxido de potasio en polvo (1.39 g, 24.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas, se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo claro. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 10 a 60% de acetato de etilo en hexanos durante 75 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (2.75 g, 9.80 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

(ppm): 7.88 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).

A una solución a temperatura ambiente de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (360 mg, 1.28 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota), seguido por la adición gota a gota (durante 30 minutos) de una solución de cloruro de oxalilo (0.559 ml, 6.41 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, después de lo cual se concentró hasta secarse y proporcionar un sólido marrón. Este sólido se reconstituyó en diclorometano (25 ml), lo que resultó en una solución marrón oscuro a la cual se añadieron trietilamina (0.894 ml, 6.41 mmol) y 2-metoxipiridin-4-amina (0.251 g, 2.02 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar por 12 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se apagó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (200 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 5 a 20% de una mezcla 7:1 de acetonitrilo:metanol en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-ciano-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (248 mg, 0.540 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.09 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H); LCMS: $[ES]^+$ encontrado 459.14.

Ejemplo 4a (ver la ruta general 4, procedimiento H, M y K)

2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina

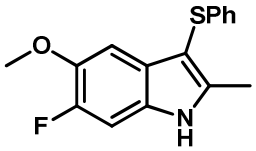


Una solución a temperatura ambiente de 3-fluoro-4-metoxianilina (25.0 g, 177 mmol) en solución de ácido clorhídrico acuosa 12M concentrada (60 ml) se agitó por dos horas, después de lo cual se enfrió hasta 0°C y se le añadió una solución de nitrito de sodio (14.2 g, 205 mmol) en agua (50 ml) gota a gota durante 45 minutos con monitoreo de la temperatura interna de manera tal que la temperatura de la reacción no se eleve más de 5°C. Después de agitar por una hora a 0°C, la mezcla de reacción se vertió lentamente en solución preelaborada a 0°C de cloruro de estaño(II) dihidrato (168 g, 744 mmol) en solución de ácido clorhídrico acuosa 12M concentrada (125 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después de lo cual se almacenó en el congelador toda la noche (12 horas), lo que llevó a la formación de un precipitado. Este sólido marrón oscuro se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 ml) y dietiléter (3 x 100 ml), y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina crudo como un sólido marrón pastoso (note que este sólido crudo se puede también usar directamente en la próxima etapa). Como parte del proceso de purificación y aislamiento, la sal de hidroclururo de hidrazina crudo se reconstituyó en agua (100 ml) y solución de hidróxido de sodio acuosa 3M (200 ml), se extrajo con dietiléter (2 x 200 ml), se lavó sucesivamente con solución de

bicarbonato de sodio saturada (2 x 100 ml), agua (2 x 20 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (2 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina como un sólido amarillo claro (15.0 g, 96.1 mmol, 54% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.87 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.49-6.53 (m, 1H), 5.06 (br. s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (br. s, 2H).

Una parte de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (5.00 g, 32.0 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (15 ml, 2.5 M en etanol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml) y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina como un sólido blanco (4.7 g).

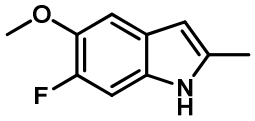
6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-1H-indol



Una lechada de clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (1.86 g, 9.65 mmol) y 1-(feniltio)propan-2-ona (1.13 g, 6.80 mmol) en alcohol isobutílico (25 ml) se calentó hasta 90°C. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo naranja. La

purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 80 g, 60 ml/min) usando 5 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 40 minutos para proporcionar 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-1H-indol (1.39 g, 4.84 mmol, 68% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.17 (br. s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

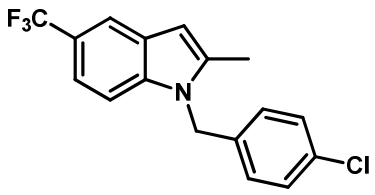
6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol



A una lechada de níquel Raney (7.40 g, 126 mmol, 50% solución en agua) en etanol absoluto (40 ml) se añadió 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-1H-indol sólido (1.39 g, 4.84 mmol). La suspensión de reacción se calentó hasta 90°C por cinco horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se concentró hasta un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 40 g, 40 ml/min) con 5 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 30 minutos para proporcionar 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol (0.690 g, 3.85 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.76 (br. s, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

Ejemplo 4b (ver la ruta general 4, procedimiento J)

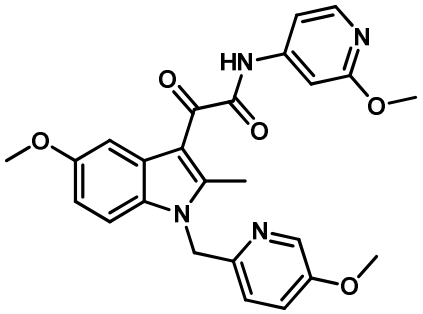
1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol



A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol (0.212 g, 0.491 mmol) en ácido trifluoroacético (3.3 ml) se añadió ácido 2-mercaptobenzoico (0.151 g, 0.982 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas, después de lo cual el ácido trifluoroacético se eliminó al vacío. El residuo restante se reconstituyó en acetato de etilo (50 ml), se lavó sucesivamente con solución de hidróxido de sodio 1M acuosa (3 x 30 ml) y agua (1 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró usando cromatografía en gel de sílice (ISCO 40 g) con 0 a 30% de acetato de etilo en hexanos durante 45 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (0.0370 g, 0.114 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (s, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.38 (d, 3H).

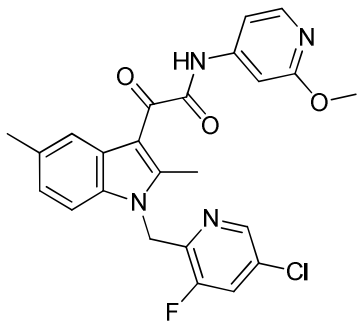
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la ruta general 1:

2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (43)



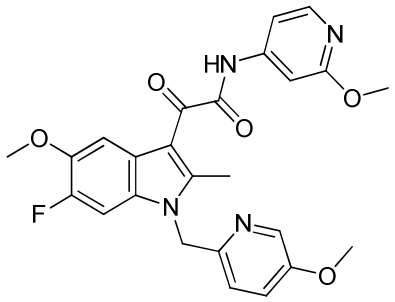
2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo-oro por la ruta general 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.79 – 6.86 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (33)



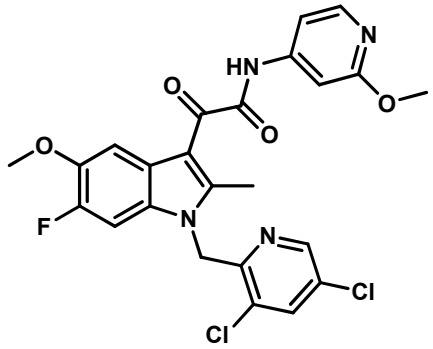
2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido por la ruta general 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.01 (s, 1H), 8.29-8.30 (m 1H), 8.14 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.25-7.27 (m,2H), 7.16 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.47 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

2-(6-fluoro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (32)



2-(6-fluoro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo por la ruta general 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.84 (d, 6H), 3.82 (s, 3H).

2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (13)



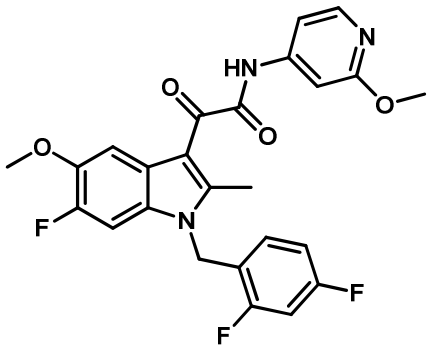
A una solución a 0°C de 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol (132 mg, 0.737 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió dicloruro de oxalilo puro (0.129 ml, 1.47 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 20 minutos, después de lo cual el análisis LCMS indicó el completamiento de la reacción (análisis a través del producto de la metanólisis). La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, después se reconstituyó en diclorometano (10 ml), a la cual se añadió metanol (1.0 ml, 25 mmol). La reacción se extrajo con diclorometano (1 x 30 ml), después con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (172 mg, 0.648 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido rosáceo-tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.49 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

Este compuesto se sintetizó como un sólido color tostado con 99% de rendimiento a partir de 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo, 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina y *N,N*-dimetilformamida como solvente por el procedimiento general B. El producto se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

Ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético se sintetizó como un sólido rosa con 89% de rendimiento a partir de 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo mediante el procedimiento general C. El material se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

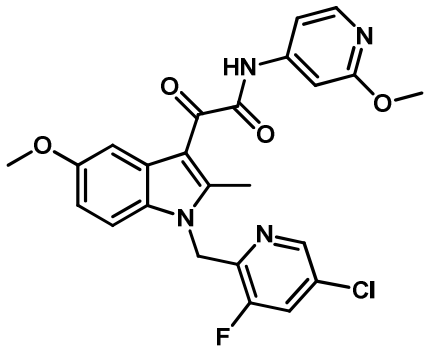
2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo claro con 53% de rendimiento a partir de ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético mediante el procedimiento general D. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 3 a 9% de una solución de acetonitrilo/metanol 7:1 en diclorometano durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.04 (br. s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (14)



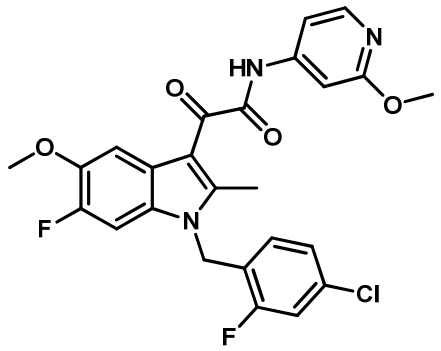
Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo con 26% de rendimiento a partir de 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo mediante la ruta general 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (br. s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.48-6.54 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.89 (s, 6H, dos desplazamientos isócronos), 2.63 (s, 3H).

2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (87)



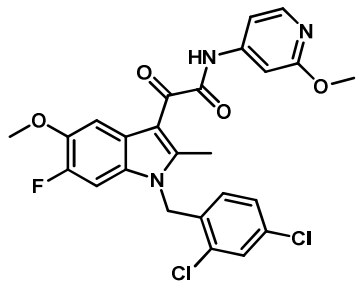
2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido a partir de clorhidrato de 5-cloro-2-clorometil-3-fluoro-piridina mediante la ruta general 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (91)



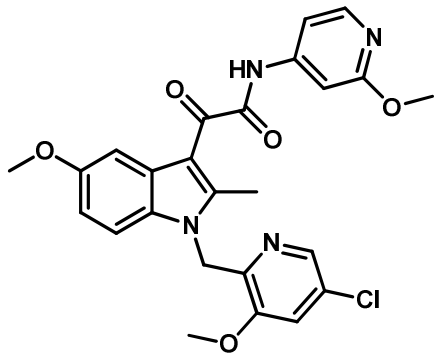
2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.05 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90 (d,1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 6H, dos desplazamientos isocronos), 2.70 (s, 3H).

2-(1-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (92)



2-(1-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (br. s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d,1H), 7.49 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 6H, dos desplazamientos isocronos), 2.65 (s, 3H).

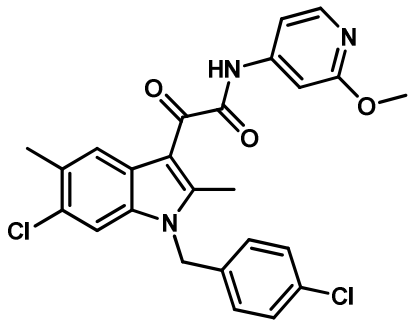
2-(1-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (100)



2-(1-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo claro mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 5 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.97 (br. s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (m,1H), 7.72 (d, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.80

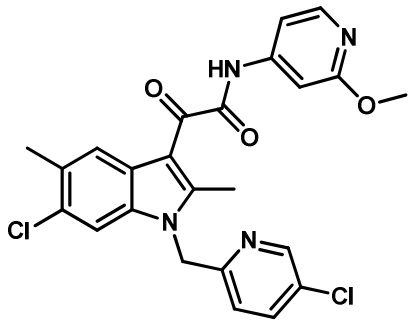
(dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (93)



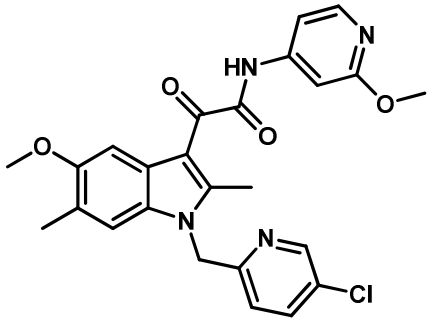
2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 30 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.15-7.16 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (d, 3H), 2.67 (d, 3H), 2.48 (s, 3H).

2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (94)



2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 30 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

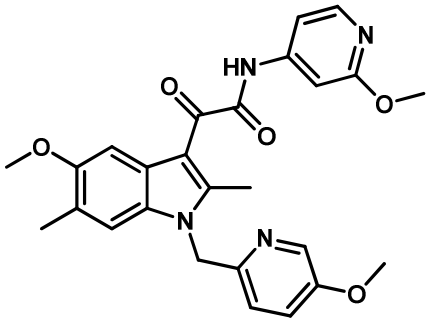
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (95)



2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 10 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 35 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.13 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H),

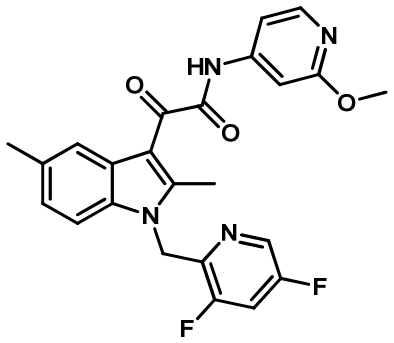
3.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+$, encontrado 479.0.

2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (96)



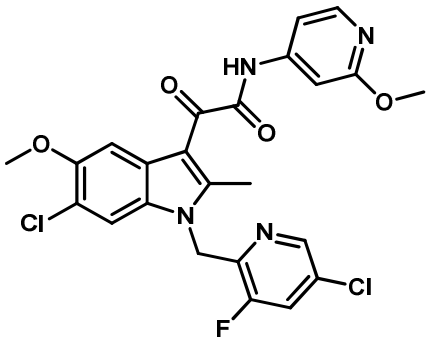
2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por dos corridas sucesivas de cromatografía en gel de sílice, primero con 10 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 35 minutos, seguido por 10 a 50% de una solución de acetonitrilo:metanol 7:1 en diclorometano durante 30 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, ($CDCl_3$) δ (ppm): 9.20 (br. s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (88)



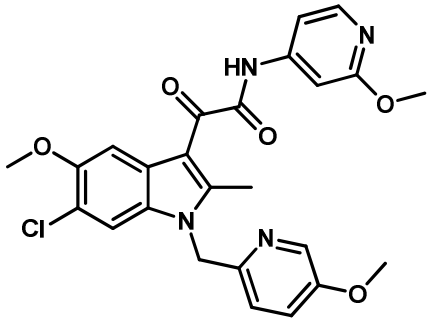
2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido marrón pálido mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 5 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 50 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (br. s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d,1H), 7.91 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

2-(6-cloro-1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (97)



2-(6-cloro-1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo claro mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos durante 40 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.04 (br. s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.83 (s, 3H). LCMS, 1.85 minutos, $[ES]^+$ encontrado 517.84.

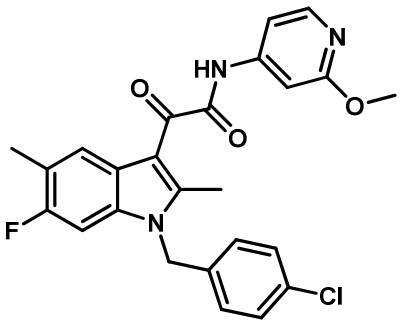
2-(6-cloro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (98)



2-(6-cloro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo claro mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.04 (br. s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.33 (s, 2H),

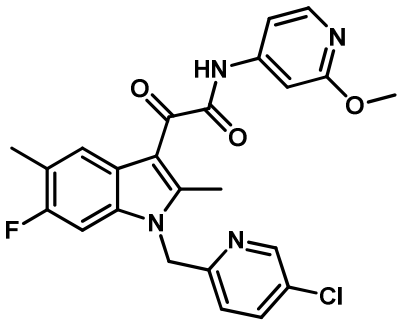
3.94 (s, 6H, dos desplazamientos isocronos), 3.81 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$, encontrado 494.93.

2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (89)



2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 5 a 80% de acetato de etilo en hexanos durante 35 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

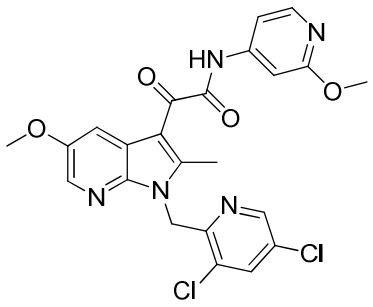
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (90)



2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 1. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 5 a 80% de acetato de etilo en hexanos durante 35 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (m, 1H, isócrona con $CDCl_3$), 7.15 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

<u>Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la ruta general 2</u>:

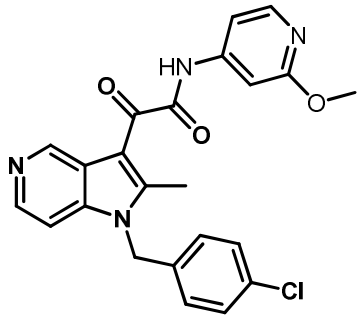
2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (29)



Este compuesto se sintetizó como un sólido con 28 % de rendimiento a partir de ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como solvente mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.22 (s, 1H), 8.20-

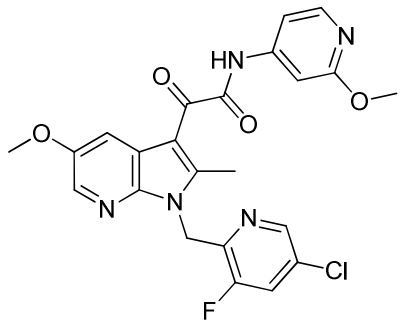
8.22 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (37)



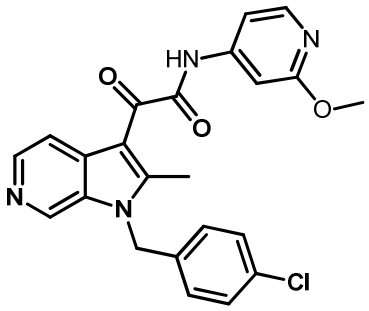
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se preparó de acuerdo con la ruta general 2 como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 9.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (34)



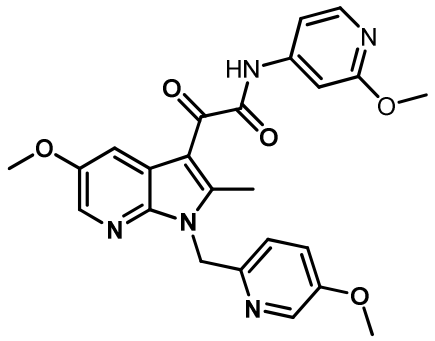
Este compuesto se sintetizó como un sólido con 44% de rendimiento a partir de ácido 2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 5.73 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (35)



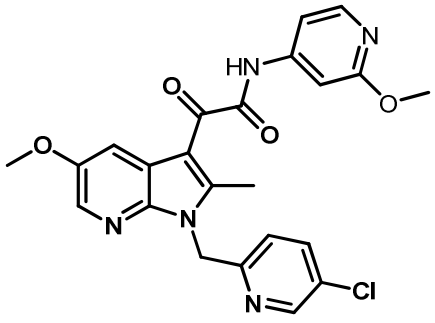
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.84 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (40)



2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.12 (br. s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 – 8.16 (m, 3H), 7.10 – 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

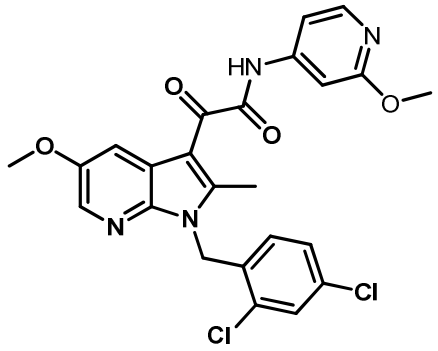
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (41)



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo con 52% de

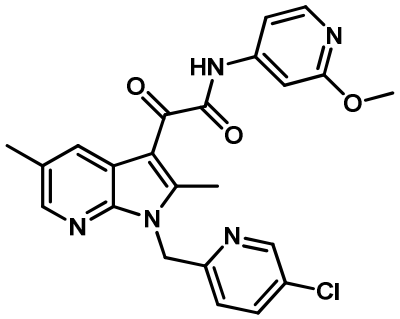
rendimiento a partir de ácido 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como solvente mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.21 (br. s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.05 – 8.12 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

2-(1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (42)



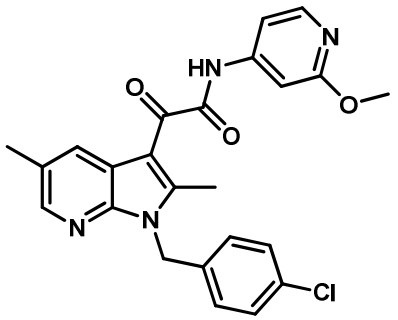
2-(1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido mediante la ruta general 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.14 (br. s, 1H), 8.15 – 8.19 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.14 – 7.16 (m, 1H), 7.05 – 7.07 (m, 1H), 6.37 – 6.39 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (75)



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo con 71% de rendimiento a partir de ácido 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como solvente mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.15 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$ encontrado 450.0.

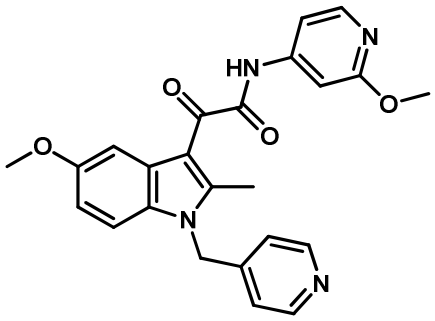
2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (76)



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo con 71% de rendimiento a partir de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como solvente mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.08 (br. s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ encontrado 449.0.

Los siguientes compuestos o sus precursores se prepararon de acuerdo a la ruta general 3:

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (16)

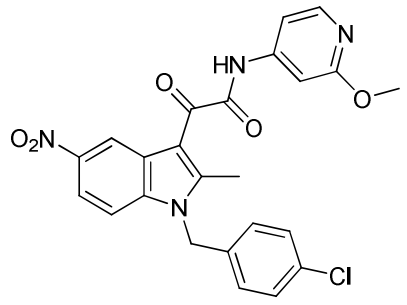


A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (500 mg, 3.10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se añadió cuidadosamente una dispersión en aceite mineral de hidruro de sodio 60% (248 mg, 6.20 mmol), seguido por 4-

(bromometil)piridina hidrobromuro (785 mg, 3.10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 48 horas, después se apagó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 5 a 20% de una solución de acetonitrilo:metanol 7:1 en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol (0.324 g, 1.28 mmol, 41% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.49 (dd, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$, encontrado 253.13.

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 7% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (br. s, 1H), 8.55 (dd, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LCMS: $[ES]^+$, encontrado 431.20.

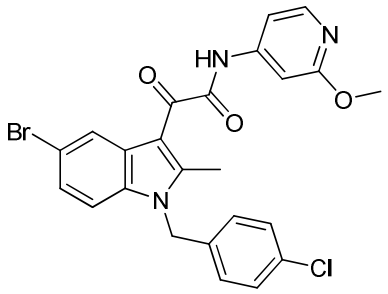
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (19)



A una solución de 2-metil-5-nitro-1H-indol (1.00 g, 5.68 mmol) en acetonitrilo (11.4 ml) se añadieron carbonato de potasio (1.57 g, 11.4 mmol) y 4-clorobencil cloruro (0.914 g, 5.68 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C por 16 horas, después se completó como se mostró por análisis LCMS. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, después se concentró para eliminar el acetonitrilo, lo que llevó a la formación de un precipitado. Este sólido se filtró y se secó para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol como un sólido (1.50 g, 4.99 mmol, 88% de rendimiento).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó con 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol de acuerdo al procedimiento general G para producir 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida como un sólido con 44% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.17 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

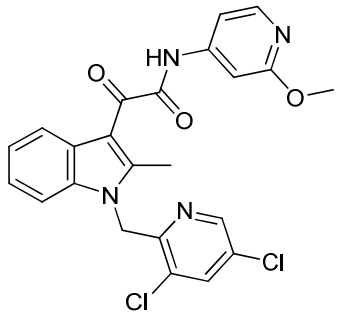
2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (18)



A una solución de 5-bromo-2-metil-1H-indol (2.05 g, 9.76 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se añadió 1-cloro-4-(clorometil)benceno (7.65 ml, 9.76 mmol), seguido por carbonato de potasio (4.05 g, 29.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C por 16 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol como un sólido naranja con 35% de rendimiento.

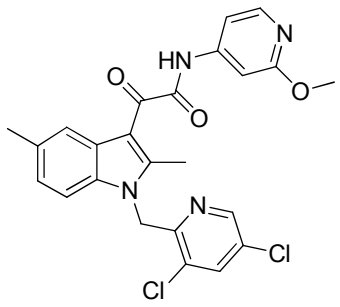
2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido con 22% de rendimiento mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (31)



2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

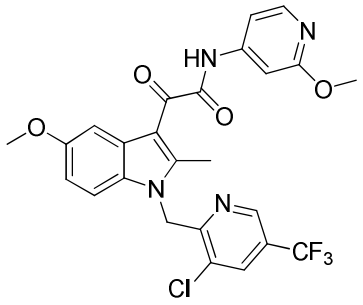
2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (30)



2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (d,

1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (28)

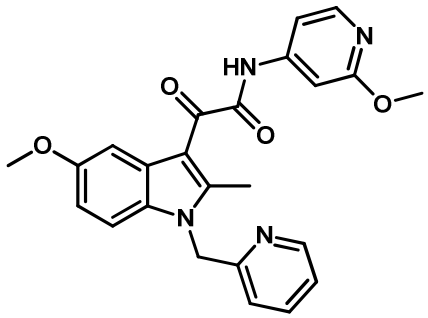


A una suspensión de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (0.280 g, 1.74 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina (0.400 g, 1.74 mmol) y carbonato de potasio (0.481 g, 0.348 mmol), se calentó hasta 70°C por 18 horas, después la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó en agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (1 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (129 mg, 0.218 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó como un sólido con 18% de rendimiento a partir de 1-((3-cloro-5-

(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

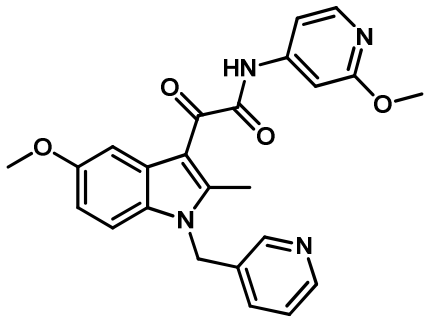
2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (77)



A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (1.00 g, 6.20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (0.372 g, 9.31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, después se añadió 2-(bromometil)piridina hidrobromuro (1.88 g, 7.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 24 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua, después se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 80 g) con 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol como un sólido amarillo-marrón con 36% de rendimiento.

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 8% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (78)

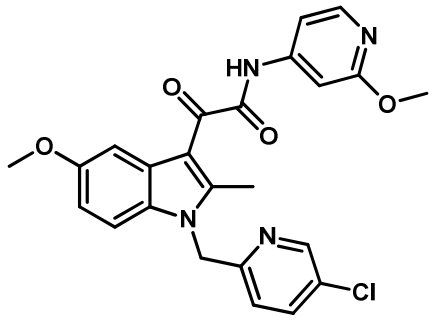


A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (1.70 g, 10.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio (0.633 g, 15.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos, después de lo cual se añadió 3-(bromometil)piridina hidrobromuro (2.67 g, 10.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C por 24 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua, luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de magnesio), se filtró

y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 80g) con 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol como un sólido amarillo-marrón con 34% de rendimiento.

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 2% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol mediante el procedimiento general G como un sólido amarillo con 2.21% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.17 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (m, 1H, isócrona con $CDCl_3$), 7.21 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

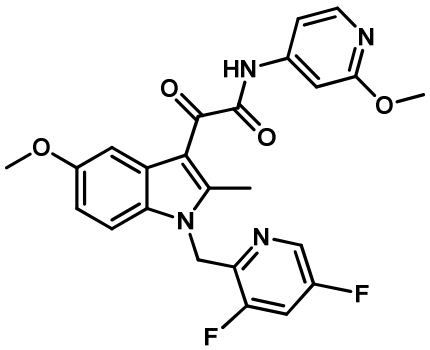
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (79)



Este compuesto se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 5-cloro-2-(clorometil)piridina mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 (s, 1H,

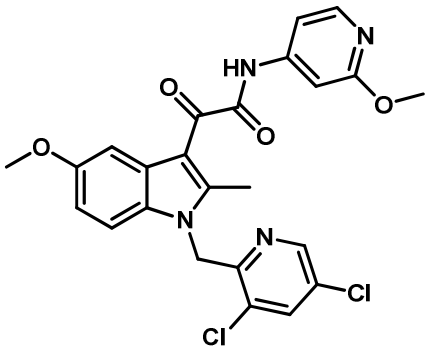
isócrona con $CDCl_3$), 7.17 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (81)



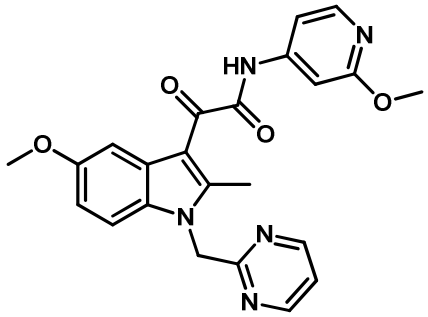
2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 3,5-difluoro-2-(clorometil)piridina mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (82)



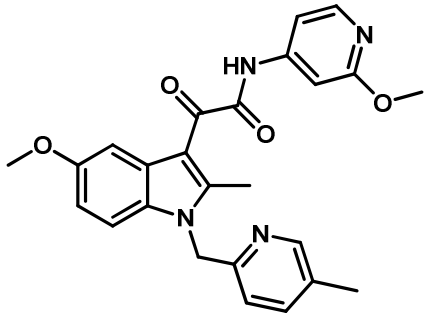
2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

2-(5-metoxi-2-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (83)



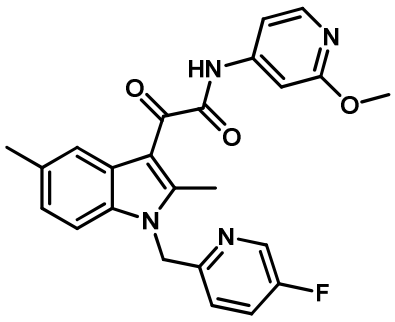
2-(5-metoxi-2-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

2-(5-metoxi-2-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (84)



2-(5-metoxi-2-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

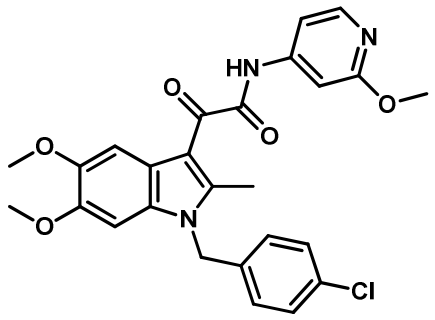
2-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (85)



2-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.73 (m, 1H),

5.36 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

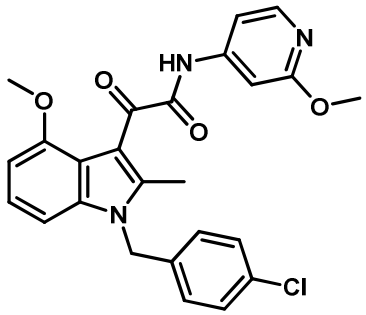
2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (44)



A una solución a 0°C de ácido 5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxílico (2.22 g, 10.0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió, gota a gota, una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (25.1 ml, 50.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente por una hora, después se calentó hasta reflujo por 30 horas. La reacción se enfrió después hasta 0°C, después de lo cual agua helada (5 ml) se añadió cuidadosamente, seguida por unos 20 ml adicionales de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido. La purificación se logró por cromatografía de columna (Biotage, 50 g), con 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol (400 mg, 2.09 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido.

2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido con 32% de rendimiento a partir de una mezcla 1:1 de 1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G. (1,3-bis(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). LCMS 1.78min, $[ES]^+$ encontrado 493.94

2-(1-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (45)

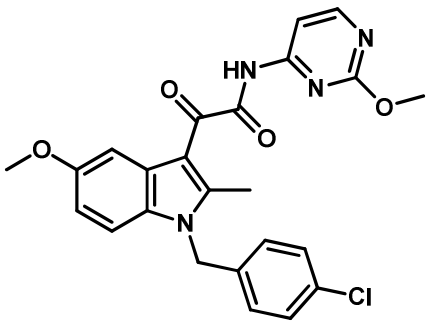


A una solución a 0°C de 4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de metilo (1.00 g, 4.87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió, gota a gota, una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (12.2 ml, 24.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente por una hora, después se calentó hasta reflujo por 15 horas, después de lo cual la reacción se completó. La mezcla

de reacción se enfrió después hasta 0°C, después de lo cual agua helada (5 ml) se añadió cuidadosamente, seguida por unos 20 ml adicionales de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar 4-metoxi-2-metil-1H-indol (0.780 g, 4.84 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido.

2-(1-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 4-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.45 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.10-7.21 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

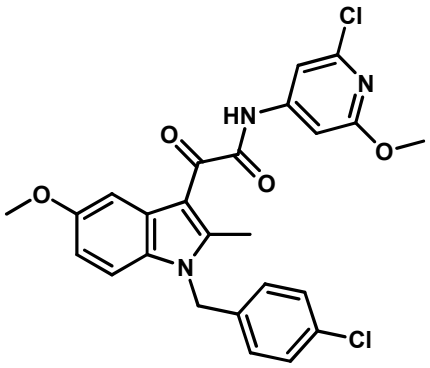
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxoacetamida (46)



2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 29% de rendimiento

con una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.42 (br. s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

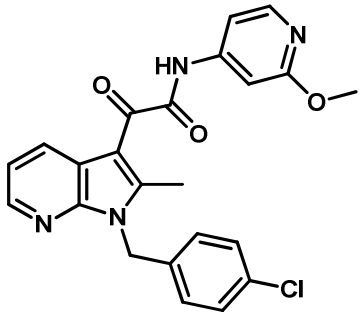
N-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (47)



N-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 70% de rendimiento con una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.20 (br. s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.63

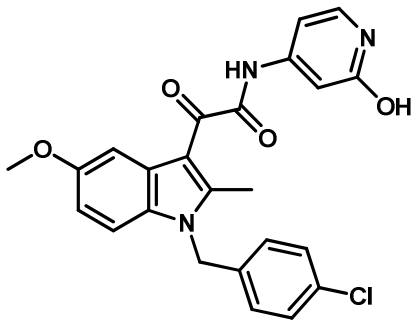
(s, 3H). LCMS: 1.77 min, $[ES]^+$ encontrado 498.36

2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (49)



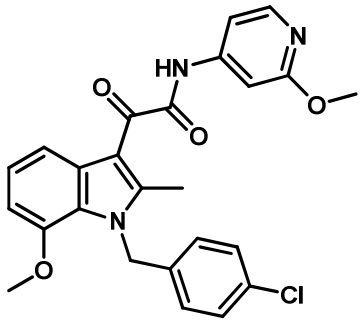
2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.20 (br. s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.60 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (50)



2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 10% de rendimiento a partir de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (51)

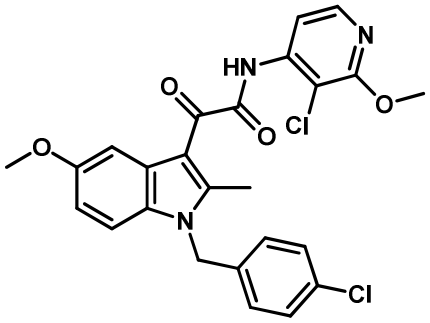


A una solución a 0°C de ácido 7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (1.91 g, 9.99 mmol) en 1,4-1,4-dioxano (20 ml) se añadió, gota a gota, una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (12.2 ml, 24.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente por una hora, después se calentó hasta reflujo por 20 horas y luego la reacción se enfrió hasta 0°C, se apagó

cuidadosamente por la adición de agua helada (5 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage 25 g) con 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-metoxi-2-metil-1H-indol (0.900 g, 5.59 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido.

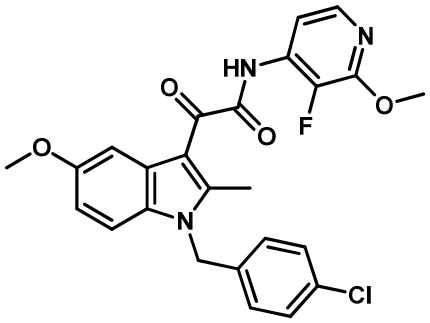
2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 4-metoxi-2-metil-1H-indol mediante la ruta general 3. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (br. s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.24-7.26 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LCMS: 2.01 minutos, $[ES]^+$ encontrado 463.91.

N-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (52)



N-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 11% de rendimiento a partir de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.16 (br. s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). LCMS, 2.62 minutos, $[ES]^+$ encontrado 498.36

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (53)

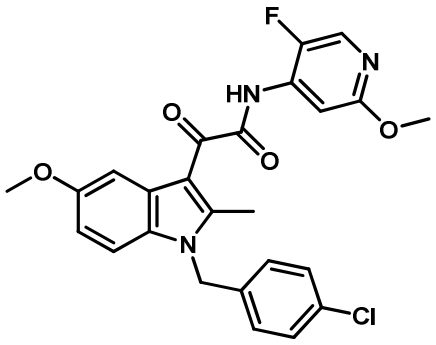


A una solución a temperatura ambiente de 2-metoxipiridin-4-amina (620 mg, 5.00 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió Selectfluor (1.77 g, 5.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas, después de lo cual agua (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x

10 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró hasta un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage 25g) con 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (0.100 g, 0.700 mmol, 14% de rendimiento) como un sólido.

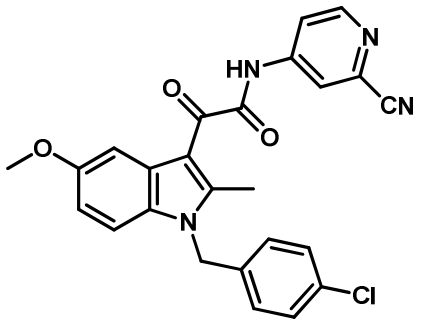
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 18% de rendimiento a partir de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.89-6.93 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (54)



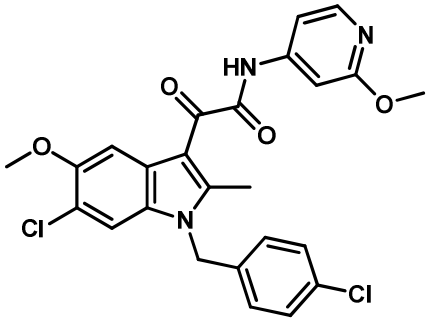
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 12% de rendimiento a partir de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.35 (br. s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LCMS, 2.09 minutos, $[ES]^+$ encontrado 481.90.

2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (57)



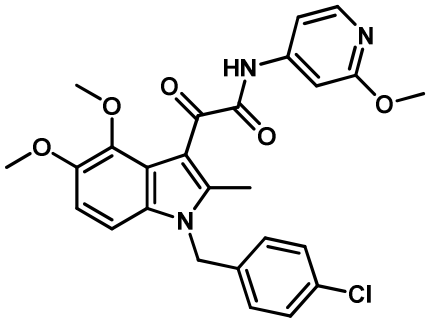
2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 41% de rendimiento a partir de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reaccionó en esta etapa y se separó fácilmente de la mezcla de reacción). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.41 (br. s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LCMS: 1.86 minutos, $[ES]^+$ encontrado 458.90

2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (55)



2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.12 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). LCMS, 2.03 minutos, $[ES]^+$ encontrado 498.34.

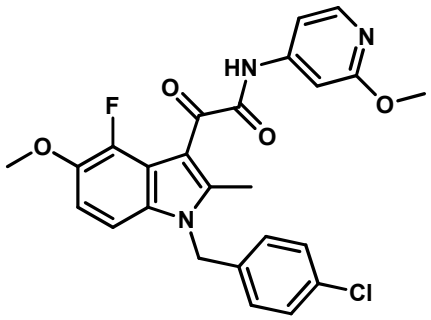
2-(1-(4-clorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (56)



2-(1-(4-clorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 4,5-dimetoxi-2-

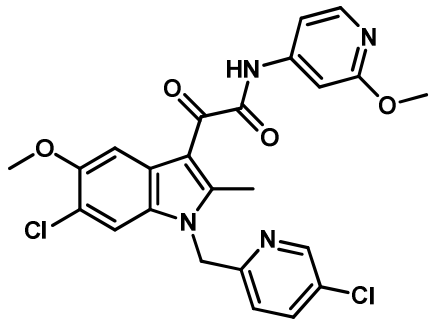
metil-1H-indol mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.48 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (59)



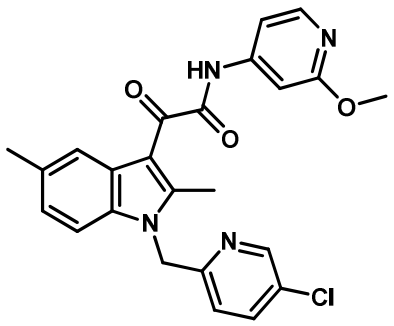
2-(1-(4-clorobencil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.76 (br. s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). LCMS, 1.80 minutos, $[ES]^+$ encontrado 481.90.

2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (60)



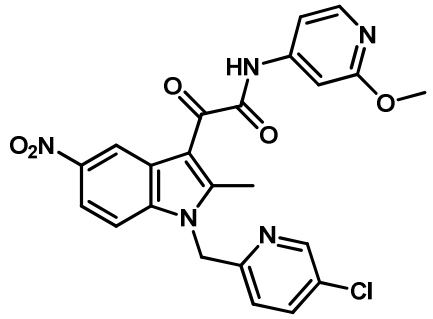
2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.17 (br. s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LCMS: 1.80 minutos, $[ES]^+$ encontrado 499.35.

2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (61)



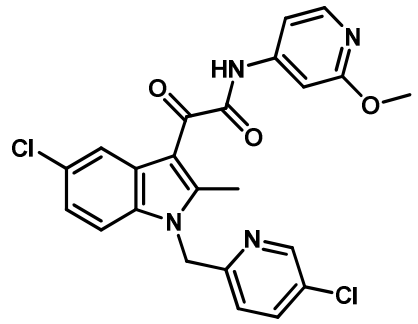
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.01 (br. s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). LCMS: 1.75 minutos, $[ES]^+$ encontrado 448.90.

2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (62)



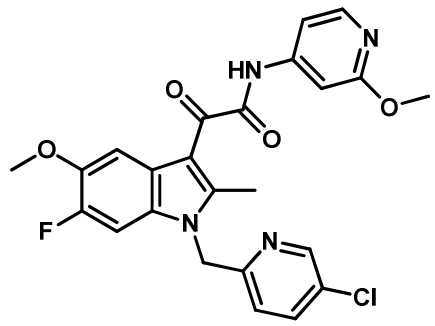
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.37 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H). LCMS: 1.69 minutos, $[ES]^+$ encontrado 479.87.

2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (63)



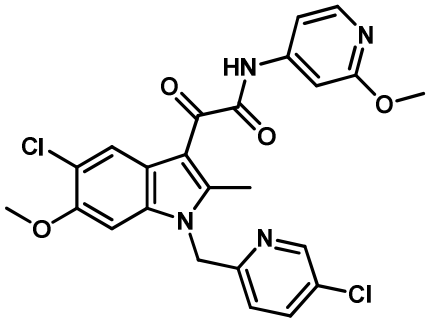
2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.98 (br. s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). LCMS: 1.85 minutos, $[ES]^+$ encontrado 469.32.

2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (64)



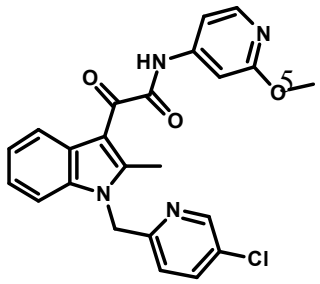
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.05 (br. s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LCMS: 1.66 minutos, $[ES]^+$ encontrado 482.89.

2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (67)



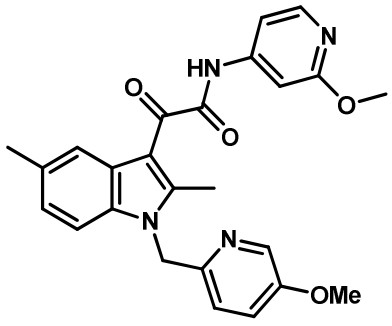
2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.07 (br. s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H). LCMS: 1.75 minutos, $[ES]^+$ encontrado 499.35.

2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (68)



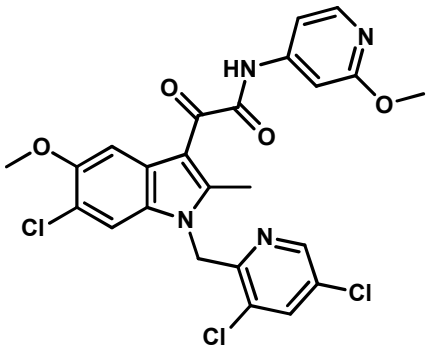
2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (br. s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.17(d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). LCMS: 1.63 minutos, $[ES]^+$ encontrado 434.86.

2-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (69)



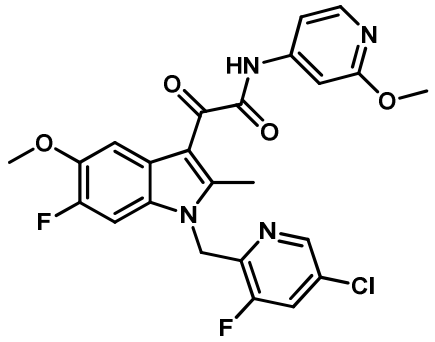
2-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.05 (br. s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67(d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LCMS, 1.55 minutos, $[ES]^+$ encontrado 444.48.

2-(6-cloro-1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (70)



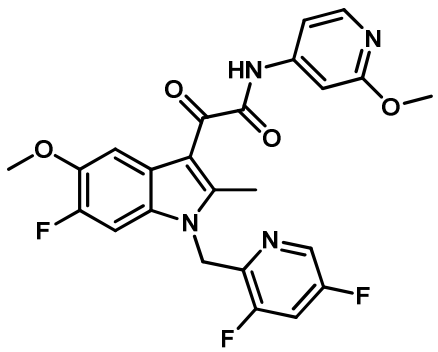
2-(6-cloro-1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 33% de rendimiento a partir de 1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.08 (br. s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H). LCMS: 1.96 minutos, $[ES]^+$ encontrado 533.79.

2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (99)



2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo claro mediante la ruta general 3. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 30 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 5.42 (d, 2H), 3.95 (d, 6H), 2.84 (s, 3H).

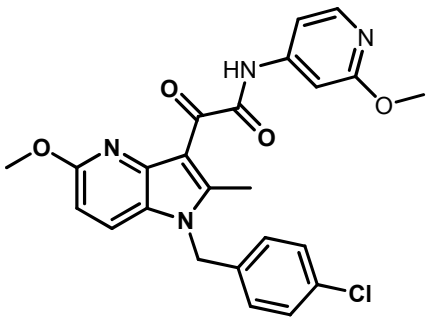
2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (101)



2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido blanco mediante la ruta general 3. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) con 5 a 40% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (br. s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (d,1H), 7.80 (d, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). LCMS: $[ES]^-$, encontrado 483.04.

<u>Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la ruta general 4</u>:

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (36)

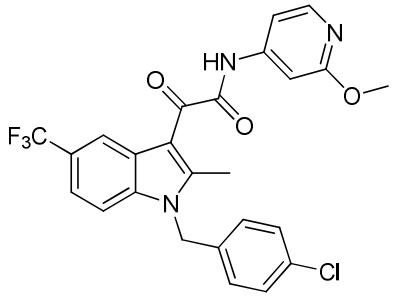


2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo con la ruta general 4 y la ruta general 2.

5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se sintetizó como un sólido a partir de 6-metoxipiridin-3-amina mediante la ruta general 4. LCMS: $[ES]^+$ encontrado 163.05.

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido a partir de 5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina mediante la ruta general 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.02 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (21)



2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó como un aceite con 100% de rendimiento a partir de clorhidrato de (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina y t-BuOH como solvente.

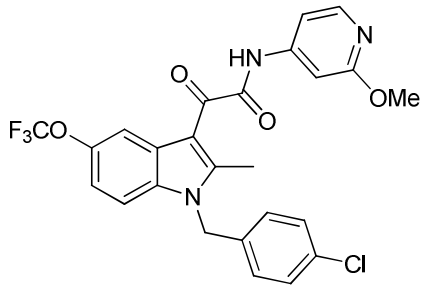
1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó

como un sólido con 22% de rendimiento a partir de 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol y 1-cloro-4-(clorometil)benceno mediante el procedimiento general B, y se excluye el uso de yoduro de potasio.

1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó como un aceite con 78% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol mediante el procedimiento general J.

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido con 35% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol siguiendo el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.18-7.31 (m, 3H), 7.16-7.17 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (23)



2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo con la ruta 4 y la ruta 3.

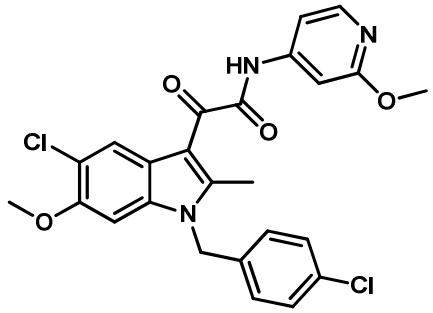
2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó como un sólido con 98% de rendimiento a partir de clorhidrato de (4-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina y t-BuOH como solvente mediante el procedimiento M.

1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó como un sólido con 11% de rendimiento a partir de 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol, 1-cloro-4-(clorometil)benceno, acetonitrilo como solvente, y se excluye el uso de yoduro de potasio, mediante el procedimiento general B.

1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó como un sólido con 55% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol mediante el procedimiento general J.

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido con 50% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.14-7.31 (m, 6H), 6.95 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

2-(5-cloro-1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (80)



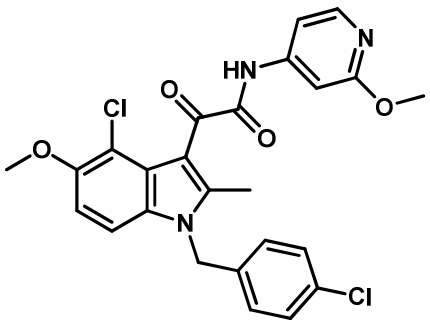
2-(5-cloro-1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó mediante la ruta 4 y la ruta 3.

5-cloro-6-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó como un aceite naranja mediante la ruta general 4.

2-(5-cloro-1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 5-cloro-6-metoxi-2-metil-1H-indol mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

2-(4-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-

4-il)-2-oxoacetamida (58)

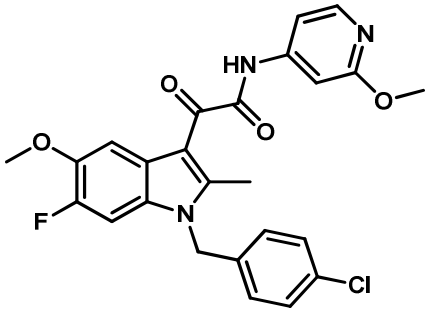


2-(4-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó mediante la ruta 4 y la ruta 3.

4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó mediante la ruta 4.

2-(4-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol mediante la ruta general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.84 (br. s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). LCMS: 1.90 minutos, $[ES]^+$ encontrado 498.36.

2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (72)

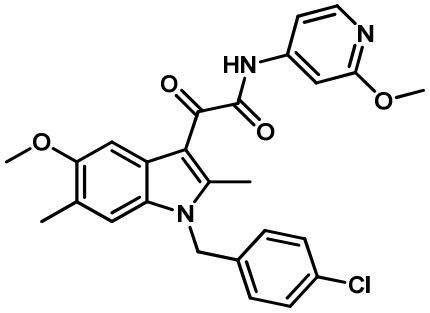


2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó mediante la ruta 4 y la ruta 3.

6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó mediante la ruta 4.

2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un amarillo a partir de 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.04 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.68 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$ encontrado 482.0.

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (74)



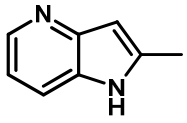
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó mediante la ruta general 4 y la ruta general 3.

5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol se sintetizó como un sólido mediante la ruta general 4. LCMS: $[ES]^+$ encontrado 176.0.

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo a partir de 15-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol mediante la ruta general 3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.05 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$ encontrado 478.0.

Los siguientes compuestos o precursores de los compuestos no se prepararon de acuerdo con ninguna de las rutas generales:

2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina



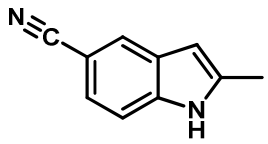
A una solución a 10°C de 2-cloropiridin-3-amina (2.00 g, 15.6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (31.2 ml, 31.2 mmol). A esta mezcla de reacción se añadió cloroformato de etilo (1.80 ml, 18.7 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió cloroformato de etilo adicional (0.8 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas., Luego se completó por análisis LCMS. La mezcla de reacción se diluyó en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (1 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite amarillo, el cual se purificó en gel de sílice (ISCO 80 g, 20 ml/min) con 15% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. 2-cloropiridin-3-ilcarbamato de etilo (2.21 g, 11.0 mmol, 71 % de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.51 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.13 (br. s, 1H), 4.28 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

A una suspensión de cloruro de litio (341 mg, 8.05 mmol) en 1,4-dioxano (16.4 ml) se añadieron 2-cloropiridin-3-ilcarbamato de etilo (660 mg, 3.29 mmol), tributil(prop-1-inil)estannano (1.00 ml, 3.29 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (76.0 mg, 0.0660 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 1.5 horas, después de lo cual la reacción mostró >75% del producto con algún material de partida restante. La reacción se

continuó calentando por 12 horas (toda la noche), después de lo cual se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (3 x 50 ml), seguido por salmuera (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 120g, 20 ml/min) con 10 a 60% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-(prop-1-inill)piridin-3-ilcarbamato de etilo (420 mg, 2.06 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite dorado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.45 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

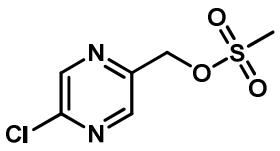
A una solución de 2-(prop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de etilo (400 mg, 1.96 mmol) en etanol absoluto (653 µl) se añadió hidróxido de sodio sólido (400 mg, 5.88 mmol). La reacción se calentó hasta 80°C por 1.5 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido rosa. Este sólido se aisló ~90% puro como 2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (250 mg, 1.70 mmol, 87 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.39 (dd, 1H), 8.22 (br. s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.51 (s, 3H).

2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo



Una suspensión de 5-bromo-2-metil-1H-indol (5.07 g, 24.1 mmol) y cianuro de cobre (I) (10.8 g, 121 mmol) se calentó en *N*-metil pirrolidinona (34.5 ml) a 150°C. Después de 3 horas, la reacción se inactivó por la adición de agua (100 ml) y se diluyó en acetato de etilo (100 ml). Se añadió etilendiamina (30 ml) y la mezcla bifásica se agitó por 15 minutos. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo marrón. La purificación se logró por cromatografía de columna en gel de sílice (Luknova 40g, 20 ml/min) con 25-60% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (1.85 g, 11.9 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.15 (br. s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.31-7.55 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).

Metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo



A una solución de ácido 5-cloropirazina-2-carboxílico (3.21 g, 20.3 mmol)

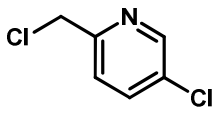
en dietiléter (20 ml) y metanol (20.0 ml) se añadió una solución 2M en dietiléter de trimetilsilildiazometano (20.3 ml, 40.5 mmol). Un burbujeo vigoroso se observó inicialmente y la LCMS después de 30 minutos indicó que la reacción se completó. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (3.53 g, 20.5 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido color tostado. Se mostró que este material era >95% puro por análisis ^{1}H NMR y se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

A una solución a 0°C de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (3.50 g, 20.3 mmol) en tetrahidrofurano (101 ml) se añadió una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (42.6 ml, 42.6 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 2 horas, después de lo cual se inactivó por la adición de metanol (2 ml). A esta mezcla se añadió una solución de tartrato de sodio-potasio saturada y la mezcla resultante de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo marrón. La purificación se logró por cromatografía de columna en gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) con 30 a 100% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar (5-cloropirazin-2-il)metanol (1.45 g, 10.0 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 2.79 (br. s, 1H).

A una solución a 0°C de (5-cloropirazin-2-il)metanol (648 mg, 4.48 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió trietilamina (1.87 ml, 13.5 mmol) seguida por la

adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0.699 ml, 8.97 mmol). Después de 20 minutos, el análisis por LCMS indicó la conversión completa al producto mesilato. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (787 mg, 3.53 mmol, 79% de rendimiento) como un aceite. El material se usó crudo en la próxima etapa sin purificación adicional.

5-cloro-2(clorometil)piridina

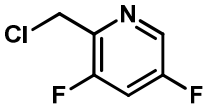


A una solución a 0°C de ácido 5-cloropicolínico (3.00 g, 19.0 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (2.78 ml, 38.1 mmol), después de lo cual la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por 4 horas. La reacción se concentró después hasta secarse, después se reconstituyó en diclorometano (5 ml). Metanol (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 12 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua, luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 80 g) con 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-cloropicolinato de metilo como un sólido blanco (2.75 g, 15.2 mmol, 80% de rendimiento).

A una solución a 0°C de 5-cloropicolinato de metilo (2.70 g, 15.7 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (1.79 g, 47.2 mmol), después de lo cual la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró después hasta un residuo que se trató con solución de ácido clorhídrico 1M (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua, después se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 80 g) con 0 a 60% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (5-cloropiridin-2-il)metanol como un sólido blanco (2.15 g, 14.9 mmol, 95% de rendimiento).

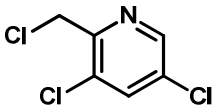
A una solución a 0°C de (5-cloropiridin-2-il)metanol (2.10 g, 14.6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (1.60 ml, 21.9 mmol), seguido por N,N-dimetilformamida (50 µl), después de lo cual la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por 4 horas. La mezcla de reacción se concentró después hasta un residuo el cual se reconstituyó en agua (15 ml), acetato de etilo (15 ml) y solución de bicarbonato de sodio saturada (15 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 40 g) con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-cloro-2(clorometil)piridina como un aceite marrón claro (2.11 g, 13.0 mmol, 89% de rendimiento).

3,5-difluoro-2-(clorometil)piridina



3,5-Difluoro-2-(clorometil)piridina se preparó mediante el procedimiento para la preparación de 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 4.69 (s, 2H).

3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina

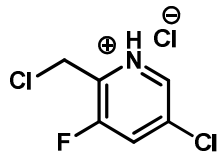


A una solución a 0°C de ácido 5-cloropicolínico (5.00 g, 26.0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota) en diclorometano (20 ml), se añadió cloruro de oxalilo (3.28 g, 26.0 mmol) gota a gota, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por dos horas. La reacción se enfrió después nuevamente hasta 0°C, luego de lo cual se añadió metanol (10 ml) en forma de gotas a la mezcla de reacción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por una hora, donde esta se mostró completa por análisis LCMS. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar 3,5-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo (5.36 g, 26.0 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco.

A una solución a 0°C de 3,5-dicloropiridina-2-carboxilato de metilo (5.00 g, 24.3 mmol) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (1.80 g, 48.5 mmol), después de lo cual la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por dos horas. La mezcla de reacción se apagó después por la adición de agua (5 ml), se concentró hasta un residuo, se reconstituyó en agua (60 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar (3,5-dicloropiridin-2-il)metanol (2.90 g, 16.3 mmol, 67% de rendimiento) como un aceite viscoso. Este material se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

A una solución a 0°C de (3,5-dicloropiridin-2-il)metanol (2.90 g, 16.3 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (2.31 g, 19.6 mmol) gota a gota, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por dos horas. La mezcla de reacción se lavó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (1 x 40 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 9% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina (2.40 g, 12.2 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.66 (s, 2H).

Clorhidrato de 5-cloro-2-clorometil-3-fluoro-piridina

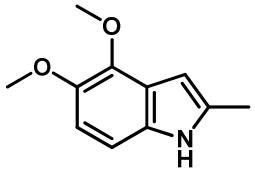


A una solución a -15°C de ácido 5-cloro-3-fluoropiridina-2-carboxílico (4.80 g, 27.3 mmol) en tetrahidrofurano (96 ml) se añadió cloroformato de isobutilo (3.73 g, 27.34 mmol gota a gota, seguido por trietilamina (3.80 ml, 27.3 mmol), lo que resultó en una suspensión color tostado. Esta mezcla de reacción se agitó a -25°C por 20 minutos, después de lo cual los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado restante se enfrió a 0°C, después de lo cual se añadió una solución de borohidruro de sodio (1.55 g, 40.1 mmol) en agua (15 ml) y la mezcla resultante de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 18 horas, luego se diluyó con agua (100 ml), se ajustó a pH~7 con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico al 10%, se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0.5% metanol en diclorometano para proporcionar (5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (2.33 g, 14.4 mmol, 53.0 %) como un sólido blanco.

A una solución a temperatura ambiente de (5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (1.87 g, 11.6 mmol) en diclorometano (19 ml) se añadió cloruro de tionilo (2.80 ml, 38.6 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo por una hora. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo resultante se trituró con dietiléter para proporcionar clorhidrato de 5-cloro-2-clorometil-3-fluoro-piridina como un sólido color tostado (1.70 g, 7.85 mmol, 68% de rendimiento). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.41 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 4.71 (s, 2H).

4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol

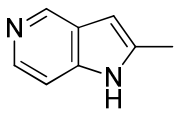


A una solución a 0°C de ácido 4,5-dimetoxi-1H-indol-2-carboxílico (1.01 g, 4.97 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió gota a gota una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (12.43 ml, 50.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente por una hora, después se calentó hasta reflujo por 30 horas, luego de lo cual la reacción se enfrió hasta 0°C , se inactivó cuidadosamente por la adición de agua helada (5 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage 25 g) con 50 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4,5-dimetoxi-1H-indol-2-il)metanol (0.600 g, 2.89 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido.

A una solución a temperatura ambiente de (4,5-dimetoxi-1H-indol-2-il)metanol (100 mg, 0.483 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilsilano (0.462 ml, 2.90 mmol) seguido por ácido 2,2,2-trifluoroacético (0.480 ml, 6.27

mmol). La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas (después de lo cual se mostró que era completa por análisis LCMS), se inactivó por la adición de solución de cloruro de sodio saturada, se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 15 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido. La purificación se logró por cromatografía de columna (Biotage, 10g) con 10 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol (50.0 mg, 0.262 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido.

2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

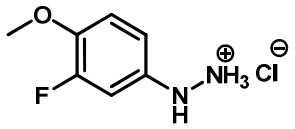


Prop-1-ino (1.06 ml, 18.7 mmol) se condensó a -78°C , después de lo cual se añadieron una solución rojiza-marrón de 3-yodopiridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (2.00 g, 6.25 mmol, Alfa Aesar), yoduro de cobre (I) (0.119 g, 0.625 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0.219 g, 0.312 mmol) y trietilamina (4.79 ml, 34.4 mmol) en N,N-dimetilformamida (5.3 ml). La reacción se tornó de color verde oliva después de la adición a -78°C. Luego se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La reacción se mostró después completa por análisis LCMS, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo marrón el cual se purificó en gel de

sílice (ISCO 80g, 20 ml/min) con 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos. El producto, 3-(prop-1-inill)piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1.54 g, 6.63 mmol, 106 % de rendimiento) se aisló como un aceite dorado (atrapado con ~6% de acetato de etilo por ^{1}H NMR). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

A una solución de 3-(prop-1-inill)piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1.54 g, 6.63 mmol, con 6% acetato de etilo residual) en MeOH (14.7 ml) se añadió 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3.00 ml, 19.9 mmol). La reacción se agitó después a 70°C por 60 horas, luego se completó por análisis LCMS, después de lo cual se concentró y se purificó directamente en gel de sílice (Luknova 80g, 20 ml/min) con 3 a 10% metanol en diclorometano durante 45 minutos. El producto, 2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (729 mg, 5.52 mmol, 83 % de rendimiento) se aisló como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.60 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).

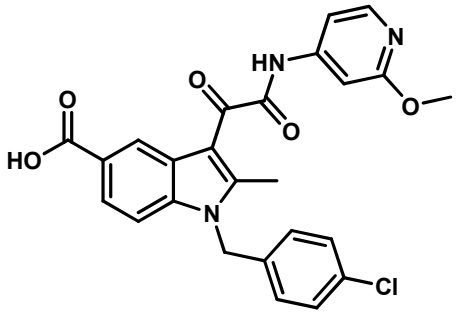
Clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina



Este compuesto se sintetizó como un sólido blanco con 54% de rendimiento a partir de 3-fluoro-4-metoxianilina mediante el procedimiento general H. Como parte del proceso de purificación/aislamiento, la sal de clorhidrato de

hidrazina que se genera mediante el procedimiento general H se reconstituyó en agua (100 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuosa 3M (200 ml), se extrajo con dietiléter (2 x 200 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 100 ml), se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (2 x 20 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina como un sólido amarillo claro (15.0 g, 96.1 mmol, 54% de rendimiento). Una parte de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (5.00 g, 32.0 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 ml), se añadió una solución una de cloruro de hidrógeno (15 ml, 2.5M en etanol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml) y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina como un sólido blanco (4.7 g).

Ácido 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (4)



A una lechada de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (350 mg, 1.17 mmol) en dietil éter (50 ml) y metanol (50.0 ml), se añadió una

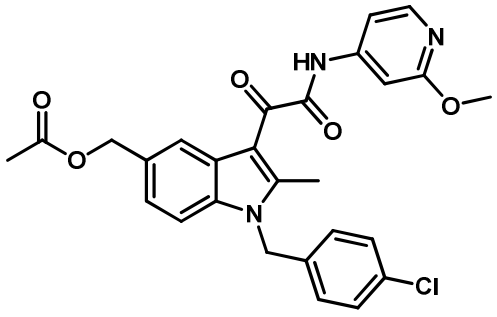
solución 2M en dietil éter de trimetilsilildiazometano (2.92 ml, 5.84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después de lo cual la lechada se volvió homogénea y de color dorado. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 1.12 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido color tostado, el cual se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.16 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

1-(4-Clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo se sintetizó como un sólido blanco con 56% de rendimiento comenzando a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

A una solución de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (46.8 mg, 0.0950 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1M (0.285 ml, 0.285 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, después de lo cual se añadió una solución adicional de hidróxido de sodio acuoso 1M (0.285 ml, 0.285 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta

60°C por 20 minutos, después disminuyó hasta 40°C y se agitó a esta temperatura toda la noche (14 horas). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se eliminó y el residuo resultante se diluyó en agua, se neutralizó por la adición de una solución de ácido clorhídrico 6M acuosa (95 µl), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo el cual se purificó en gel de sílice (Luknova 12g, 10 ml/min) con 3 a 9% MeOH en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar ácido 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (19.7 mg, 0.0410 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido dorado. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

Acetato de (1-(4-clorobenzil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il)metilo (10)



A una solución a 0°C de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (515 mg, 1.72 mmol) en tetrahidrofurano (10.7 ml), se añadió una

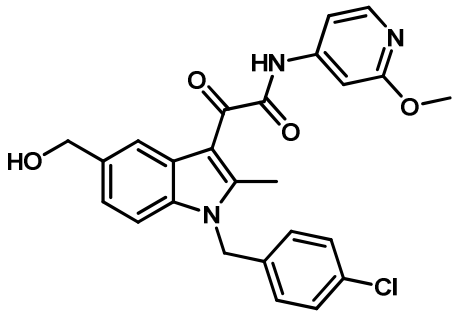
solución de complejo borano-tetrahidrofurano 1M (3.44 ml, 3.44 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se mantuvo a 0°C por 2 horas, después de lo cual se añadió una solución adicional de una solución de complejo borano-tetrahidrofurano 0.1M (0.5 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura y después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de metanol (2 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo claro el cual se solidificó hasta un sólido blanco al vacío. La purificación de este material se logró por cromatografía de columna en gel de sílice (Luknova 40g, 20 ml/min) con 20 a 75% de acetato de etilo durante 40 minutos. Las fracciones 10–33 se recogieron y concentraron para proporcionar (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (390 mg, 1.37 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.55 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 2.36 (s, 3H).

A una solución a 0°C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (482 mg, 1.69 mmol) en diclorometano (15 ml), se añadió trietilamina (0.282 ml, 2.02 mmol), seguida por anhídrido acético (0.167 ml, 1.77 mmol) y DMAP (10.3 mg, 0.0840 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 2 horas. La reacción estaba aproximadamente 90% completa por análisis LCMS. La reacción se almacenó en el congelador por 12 horas, después de lo cual se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar acetato de (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metilo (512 mg, 1.562 mmol, 93

% de rendimiento) como un aceite amarillo. Este material se usó en la próxima etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.56 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Acetato de (1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il) metilo se sintetizó como un sólido blanco en 67% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.21-7.29 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H), 6.94 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

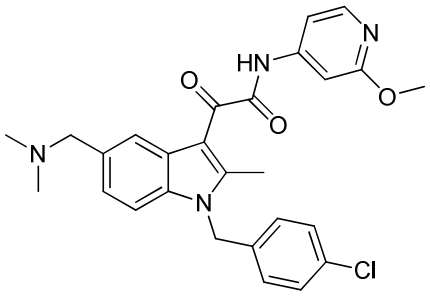
2-(1-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (8)



A una solución a 0°C de acetato de (1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indo-5-il)metilo (173 mg, 0.342 mmol) en tetrahidrofurano (3.4 ml) y agua (3.4 ml), se añadió una solución acuosa de

hidróxido de sodio 3M (342 µl, 1.03 mmol). Después de 2 horas, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, después de lo cual se añadió una solución de hidróxido de sodio 3M adicional (114 µl, 0.343 mmol) y la reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después para eliminar el tetrahidrofurano y se diluyó en agua, se inactivó por la adición de una solución de ácido clorhídrico 6M (230 µl), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido. La purificación en gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) con 15 a 60% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos proporcionó 2-(1-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (121 mg, 0.257 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.04-8.07 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.04 (d, 2H), 5.53 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (26)

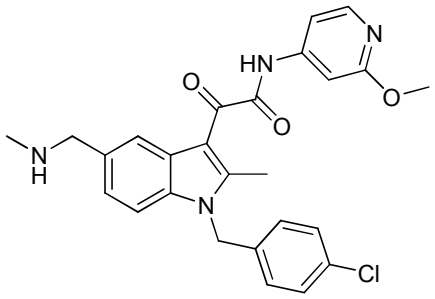


A una solución a 0°C de clorocromato de piridinio (20.6 mg, 0.0950 mmol) adsorbida sobre celite (200 mg) en diclorometano (2 ml), se añadió una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (43.0 mg, 0.0930 mmol) en diclorometano (6 ml). Después de 4 horas, se añadieron 20 mg adicionales de clorocromato de piridinio (20 mg) adsorbido sobre celite (200 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (15 horas), después de lo cual el análisis LCMS indicó que la reacción se completó. La reacción se filtró a través de celite con diclorometano como solvente y el filtrado resultante se concentró para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (40.5 mg, 0.0880 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido naranja. Este material se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

Una solución de dimetilamina 40% en peso (23.0 µl, 0.181 mmol) y 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-

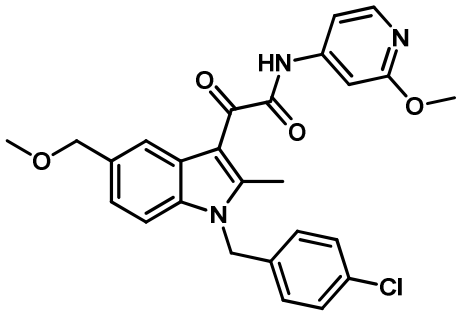
oxoacetamida (101 mg, 0.218 mmol) en 1,2-diclorometano (3.6 ml) se sonicó por 5 minutos, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (61.5 mg, 0.290 mmol). La mezcla de reacción se agitó por una hora, después de lo cual se añadió en partes (dos adiciones durante un periodo de una hora) clorhidrato de dimetilamina (22.2 mg, 0.272 mmol). La reacción se completó después por análisis LCMS, después de lo cual se detuvo, se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturada (20 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 25 ml) y se secó (sulfato de sodio). La reconstitución de este producto crudo en diclorometano proporcionó un precipitado que se filtró y se purificó adicionalmente por cromatografía en gel de sílice con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (3.7 mg, 7.5 μmol, 4 % de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.07 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25)



Una solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano (0.045 ml, 0.090 mmol) y 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.0500 g, 0.108 mmol) en 1,2-dicloroetano (1.8 ml) se sonicó por 5 minutos, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (31.0 mg, 0.144 mmol). La mezcla de reacción se agitó por una hora, luego se completó por análisis LCMS. La reacción se inactivó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml), se extrajo con dietiléter (3 x 50 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 100% de una solución de trietilamina:acetato de etilo 1:49 en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (11.6 mg, 0.024 mmol, 27 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.06 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.04 (d, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

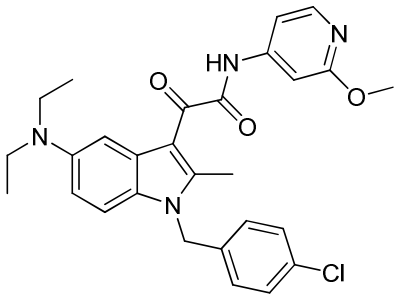
2-(1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (11)



A una solución a 0°C de (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (126 mg, 0.440 mmol) en tetrahidrofurano (4.4 ml), se añadió una dispersión oleosa de hidruro de sodio al 60% (21.11 mg, 0.528 mmol). Después que cesó el burbujeo inicial, se añadió yodometano (33 µl, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó por dos horas, después de lo cual se calentó hasta 60°C y se agitó por 14 horas. Aproximadamente 15–20% del producto se detectó por análisis LCMS, por lo tanto se añadió hidruro de sodio adicional 60% (25 mg), seguido por yodometano adicional (100 µl) y la mezcla de reacción se continuó agitando a 60°C. Después de 24 horas desde esta segunda adición, se realizó una tercera adición de hidruro de sodio (25 mg) y yodometano (100 µl), después de lo cual la reacción se calentó a 60°C por 4 días, lo que resultó en una mezcla ~1:1 de material de partida:producto. La reacción se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturada, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 15 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 40 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol (37.6 mg, 0.125 mmol, 29 % de rendimiento) como un aceite incoloro claro. El material de partida, (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol, se recuperó con 33% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.53 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.12-7.25 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 55% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.13-8.17 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (24)



A una solución a 0°C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol (0.200 g, 0.665 mmol) en tetrahidrofurano (9.5 ml) se añadió lentamente una solución 2M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0.831 ml, 1.66 mmol). La reacción se dejó llegar hasta temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se mostró completa por análisis LCMS. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente por la adición cuidadosa de solución de bicarbonato de amonio saturada (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos para

proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-amina (0.160 g, 0.591 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido.

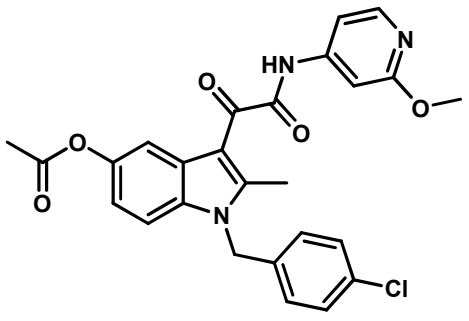
A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-amina (0.500 g, 1.85 mmol) en 1,2-dicloroetano (9.2 ml) se añadió acetaldehído (0.156 ml, 2.77 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.704 g, 3.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora, después de lo cual se mostró completa por análisis LCMS. La mezcla de reacción se apagó por la adición de solución de hidróxido de sodio10%, se extrajo con éter (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-N,N-dietil-2-metil-1H-indol-5-amina (0.0630 g, 0.193 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido.

A una solución de 1-(4-clorobencil)-N,N-dietil-2-metil-1H-indol-5-amina (0.0630 g, 0.193 mmol) en diclorometano (1.9 ml) a -78°C se añadió cloruro de oxalilo (0.0190 ml, 0.212 mmol) y se obtuvo como resultado color de reacción rojo. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante varias horas, después de lo cual se concentró hasta secarse. El sólido resultante se reconstituyó en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta mezcla se añadió 2-metoxipiridin-4-amina (0.0240 g, 0.193 mmol), seguido por trietilamina (0.054 ml, 0.39 mmol). El análisis LCMS indicó la presencia exclusiva de las especies de ácido carboxílico, después de lo cual el solvente se eliminó y el residuo resultante se diluyó en agua. Esta solución se lavó con acetato de etilo (1

x 30 ml), después de lo cual la capa acuosa se acidificó con solución de ácido clorhídrico acuosa 3M (0.097 ml), se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (0.077 g, 0.193 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido. Este material se usó en la próxima etapa sin ninguna purificación.

2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido con 31% de rendimiento comenzando a partir de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.15 (d 1H), 7.06 (d, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.38 (q, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.17 (t, 6H).

1-(4-clorobenzil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il acetato (1)



1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó con 2-metil-5-(metoxi)-1H-indol (Aldrich) y cloruro de 4-clorobencilo (Aldrich) en DMSO como una mezcla 5:1 de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(metoxi)-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-2-metil-5-(metoxi)-1H-indol con 69% de rendimiento mediante el procedimiento general E.

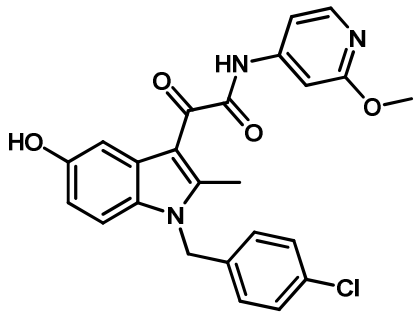
A una solución a temperatura ambiente de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (174 mg, 0.609 mmol) en diclorometano (2.1 ml) se añadió una solución de tribromuro de boro 1M en diclorometano (2.44 ml, 2.44 mmol). La reacción se volvió de color parduzco-rojo y se agitó a temperatura ambiente por una hora, después de lo cual la reacción se completó. La reacción se vertió después sobre hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido rosáceo- tostado, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ol (187 mg aislados, se identificó una impureza aromática en esta mezcla de reacción que no se separó). La mezcla se llevó a la próxima etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.19-7.25 (m, 3H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

A una solución a 0°C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ol (185.3 mg, 0.682 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió anhídrido acético (70.8 µl, 0.750 mmol) y trietilamina (105 µl, 0.750 mmol), seguido por 4-dimetilaminopiridina (8.33 mg, 0.0680 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron otros 0.3 equivalentes de anhídrido acético y trietilamina. Después de 30 minutos, la reacción se

completó, después se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta una mezcla 5:1 para proporcionar acetato de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ily acetato de 1,3-bis(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (186 mg, 0.593 mmol, 87 % de rendimiento) como una goma cerosa. La reacción se usó en la próxima etapa sin ninguna purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.24-7.26 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Acetato 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-ilo se sintetizó con una mezcla 5:1 de acetato de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo y acetato de 1,3-bis(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (como se describió anteriormente) para proporcionar el producto del título como un sólido de color dorado con 50% de rendimiento mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.95-7.00 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

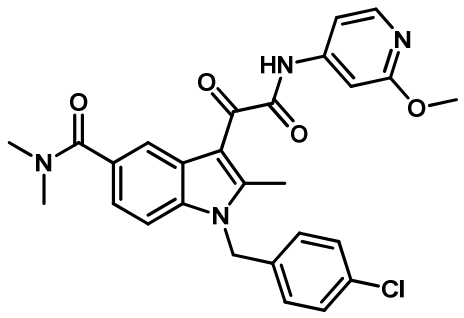
2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (2)



A una solución de acetato de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (76.0 mg, 0.154 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8.00 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio sólido (21.7 mg, 0.517 mmol). Después de una hora, la reacción se mostró completa por análisis LCMS. La reacción se concentró para eliminar tetrahidrofurano, se acidificó con solución de HCl 3N acuosa (0.170 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida como un sólido color tostado. Se detectó una pequeña impureza inactiva a UV, por lo tanto el producto se volvió a purificar en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 30 a 70% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (40.5 mg, 0.0900 mmol, 58% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.01 (br. s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.24-7.29 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-*N,N*,2-trimetil-

1H-indol-5-carboxamida (6)



A una lechada de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (566 mg, 2.02 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio 3M acuosa (3.36 ml, 10.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 170°C por 15 minutos, después de lo cual el análisis LCMS de la mezcla de reacción indicó un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó en agua, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la capa acuosa se acidificó con solución de ácido clorhídrico 3M acuosa. Luego se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (350 mg, 1.17 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido color tostado. Los lavados orgánicos originales de la mezcla de reacción pre-acidificada se concentraron para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxamida (282 mg, 0.849 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido blanco. Por ^{1}H NMR, se detectó aproximadamente 90% de pureza del producto amida y este material no se purificó para las etapas subsiguientes. Ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.37 (s, 1H),

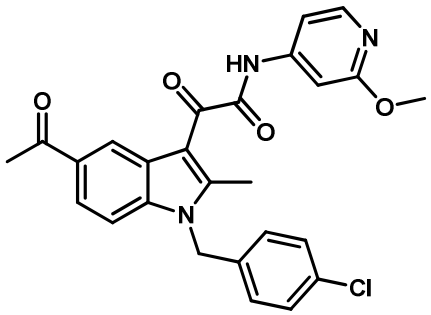
7.87 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). [No se observó el protón de ácido carboxílico] 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxamida: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.07 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.40-6.20 (v. br. s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.37 (s, 3H).

A una solución de hidróxido de potasio (160 mg, 2.86 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxamida (219 mg, 0.733 mmol), seguida por yodometano (0.0940 ml, 1.50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche (14 horas), después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó por la adición de hielo, seguido por solución de cloruro de sodio saturada. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo marrón. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 10 a 60% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-N,N,2-trimetil-1H-indol-5-carboxamida (139 mg, 0.425 mmol, 58 % de rendimiento) como un residuo blanco (que se solidificó al vacío). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.00-3.19 (v. br. s, 6H), 5.26 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

2-(1-(4-Clorobencil)-5-(dimetilcarbamoil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo se sintetizó como un sólido blanco con 47% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-N,N,2-trimetil-1H-indol-5-carboxamida y etil cloruro de oxalilo mediante el procedimiento general F.

A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (39.5 mg, 0.319 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -30°C se añadió una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (0.299 ml, 0.299 mmol). La reacción se agitó por 5 minutos, después esta solución aniónica fría se transfirió a una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilcarbamoil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (85.0 mg, 0.199 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -30°C. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora, después se añadió una solución adicional de 2-metoxipiridin-4-amida de litio (3.0 equiv, generada por la adición de 700 µl de solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano a 79.0 mg de 2-metoxipiridin-4-amina en 3 ml de tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a -30°C por 1 hora, después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de alcanzar temperatura ambiente, se añadió T3P (solución 50% en acetato de etilo, 1.5 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar toda la noche (14h), después se inactivó por la adición de solución de cloruro de amonio saturada, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (Luknova 25 g, 20 ml/min) con 15 a 90% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-N,N,2-trimetil-1H-indol-5-carboxamida (5.7 mg, 11 µmol, 5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.19-7.31 (m, 5H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

2-(5-acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (5)



2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo se sintetizó como un sólido rosa con 93% de rendimiento a partir de 2-metilindol mediante el procedimiento general A.

A una solución de 2-(2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (722 mg, 3.32 mmol) en diclorometano (16.6 ml) se añadió cloruro de acetilo (1.65 ml, 23.4 mmol) seguido por tricloruro de aluminio (1.33 g, 9.97 mmol). Después de 3 horas, se observó una conversión de aproximadamente 40% a un producto acetilado (LCMS), después de lo cual la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se vertió después sobre hielo, se diluyó en diclorometano, después se filtró. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un sólido morado. La purificación al primer pasaje se logró mediante cromatografía en gel de sílice (Luknova 120g, 20 ml/min) con 10 a 90% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar una mezcla

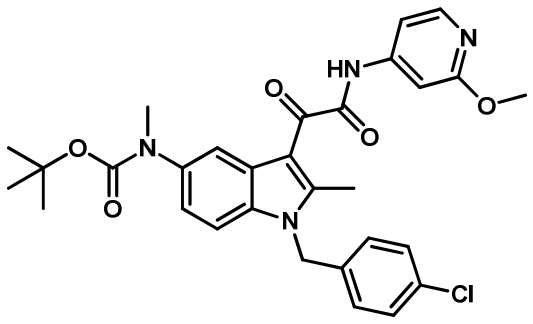
2.4/1 de 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (masa de la mezcla: 370 mg). La recristalización de acetato de etilo 100% proporcionó 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo puro (233 mg, 0.638 mmol, 19% de rendimiento) como un sólido amarillo. El licor madre restante se concentró y se demostró que era aproximadamente una mezcla 1:2 de productos 5-acetilo:6-acetilo, y no se buscó más. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.94 (br. s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

2-(5-Acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo se sintetizó como un sólido blanco con 93% de rendimiento a partir de 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo, cloruro de 4-clorobencilo y acetonitrilo como solvente mediante el procedimiento general B. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.66 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.28-7.31 (m, 3H), 6.92 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.64 (s, 3H).

A una lechada de 2-(5-acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (32.5 mg, 0.0850 mmol) en terc-butiléter de metilo (1.5 ml) y tetrahidrofurano (1.5 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (0.085 ml, 0.085 mmol). Después de 2 horas, los solventes se eliminaron y la sal sódica sólida del cetoácido se filtró para proporcionar 27.8 mg de este producto intermedio. La sal sódica (27.8 mg) se diluyó en acetonitrilo (5 ml). Se añadió trietilamina (0.0590 ml, 0.423 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (11.2 mg, 0.0900 mmol) y después un 50% de solución de acetato de etilo de T3P (0.202 ml, 0.317 mmol). Después de 2 horas de agitación, se añadió trietilamina adicional (59 µl) y

solución de T3P (202 µl), y la reacción se agitó a 65°C por 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente, se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo amarillo/marrón. La purificación en gel de sílice (Luknova 25g, 20 ml/min) con 20 a 80% de acetato de etilo en hexanos durante 45 minutos proporcionó 2-(5-acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25.8 mg, 0.0540 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 6.94 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

(1-(4-Clorobencil)-3-(2-((2-metoxipiridin-4-il)amino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il)(metil)carbamato de terc-butilo (7)



Una solución de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (388 mg, 1.29 mmol), fosforazidato de difenilo (0.335 ml, 1.55 mmol) y trietilamina (0.397 ml, 2.85 mmol) en t-butanol (5.6 ml) se calentó hasta reflujo por 3 horas, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en acetato de

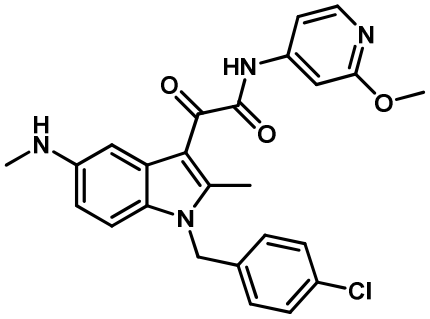
etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y después se purificó en gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) con 5 a 40% de acetato de etilo durante 60 minutos. El producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (88.4 mg, 0.238 mmol, 18 % de rendimiento) se aisló como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 (br. s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.41 (br. s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

A una solución a 0°C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (88.4 mg, 0.238 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.5 ml) se añadió yodometano (0.0190 ml, 0.310 mmol), seguido por una 60% dispersión de hidruro de sodio (10.5 mg, 0.262 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar toda la noche, después de lo cual se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), después acetato de etilo (1 x 50), se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta una espuma blanca. El producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo (78.5 mg, 0.204 mmol, 86 % de rendimiento) se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.36 (br. s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

1-(4-Clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó como un sólido amarillo pálido con 51% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo mediante el procedimiento general G. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.01 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.14-7.16 (m, 3H), 6.96 (d, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

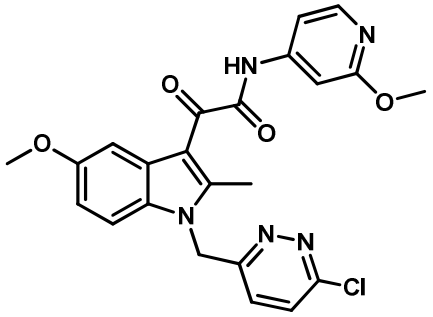
2-(1-(4-Clorobencil)-2-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (9)



Una solución de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo (58.0 mg, 0.103 mmol) y ácido trifluoroacético (0.159 ml, 2.06 mmol) en diclorometano (5 ml) se calentó hasta 80°C por 20 minutos, después de lo cual el análisis LCMS indicó que la desprotección se completó. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó por la adición de solución de bicarbonato sódico saturada acuosa, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (32.0 mg, 0.0691 mmol, 67%), un sólido naranja. El material no se purificó, dado que se observó que era >95% puro mediante análisis 1H NMR. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (br. s, 1H),

8.13 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

2-(1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (86)



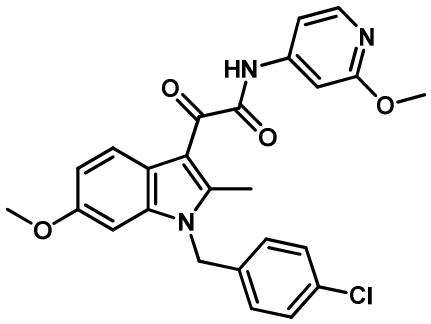
3-Cloro-6-(clorometil)piridazina se sintetizó con 49% de acuerdo con J. Med. Chem. 2005, 48, 1367-1383.

1-((6-Cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó como un sólido con 50% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1H-indol, 3-cloro-6-(clorometil)piridazina y DMSO como solvente mediante el procedimiento general E.

A una solución de 1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (300 mg, 1.04 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78°C se añadió dicloruro de oxalilo (0.136 ml, 1.56 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción resultante

se mantuvo a -78°C por una hora y después se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta secarse, después de lo cual se reconstituyó en diclorometano (10 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta solución se añadió 2-metoxipiridin-4-amina (131 mg, 1.05 mmol) y trietilamina (0.220 ml, 1.56 mmol), después la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 minutos y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por 24 horas. El análisis LCMS de la mezcla de reacción indicó una conversión inferior a la cetoamida deseada, pero indicó una cantidad considerable de ácido 2-(1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético en la mezcla de reacción. Como resultado, se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml), trietilamina (0.730 ml, 5.21 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (0.0660 mg, 0.527 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano 2,4,6-trióxido (995 mg, 3.13 mmol) para aumentar la conversión a la cetoamida deseada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por dos horas, después de lo cual se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (1 x 50 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (1 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (ISCO 40 g) con 5 a 80% de acetato de etilo en hexanos para dar 2-(1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (98.0 mg, 0.210 mmol, 20% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.08 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H, isócrona con $CDCl_3$), 7.19 (d, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (48)

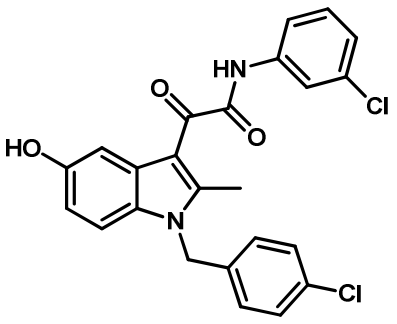


A una solución a 0° C de 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (670 mg, 1.80 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (72.1 mg, 1.80 mmol) en agua (4 ml). La reacción se agitó a 0°C por una hora, después de lo cual se completó por análisis LCMS. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de solución de ácido clorhídrico 0.5 M hasta que se alcanzó un pH de 3, se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 10 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (610 mg, 1.70 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido. Este material se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

A una solución purgada con nitrógeno de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético a -30°C (600 mg, 1.68 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (234 mg, 1.85 mmol). La reacción

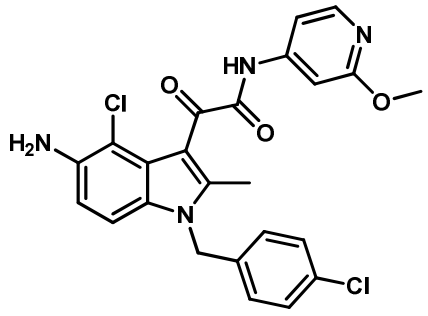
se agitó a -30°C por 30 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de lo cual se dejó agitar por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, se reconstituyó en diclorometano (5 ml) y se enfrió hasta -30°C. A esta solución se añadió trietilamina (0.326 ml, 2.35 mmol) seguido por 2-metoxipiridin-4-amina (312 mg, 2.52 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a -30°C por 30 minutos y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de lo cual se dejó agitar por 12 horas. Después, la reacción se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 10 ml) y luego se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage 25 g) con 20 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (78.0 mg, 0.168 mmol, 10% de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.01 (br. s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida (71)



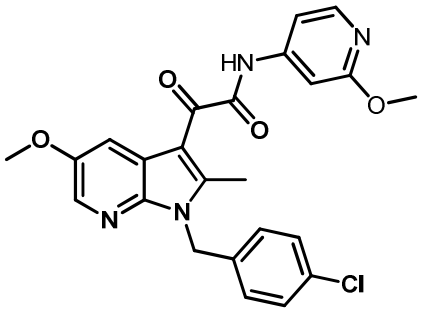
A una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida a -78°C (0.500 g, 1.07 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió tribromuro de boro puro (1.00 ml, 10.6 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura por una hora. La mezcla de reacción se enfrió después hasta 0°C, se inactivó por la adición de agua (2 ml) y se agitó a 0°C por 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml) y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 15 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida (0.131 g, 0.268 mmol, 25% de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.91 (m, 1H), 7.58 (br. d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (br. d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.64 (s, 3H). LCMS: $[M-H]^-$ encontrado 452.0.

2-(5-amino-4-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (73)



A una solución a temperatura ambiente de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (29 mg, 0.065 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió N-clorosuccinimida (20 mg, 0.15 mmol) en partes (una adición por hora, durante 7 horas). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua (3 x 5 ml), y después la solución de cloruro de sodio saturada (3 x 5 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 20 a 80% de acetato de etilo en hexanos durante 20 minutos para proporcionar 2-(5-amino-4-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida **(**17.9 mg, 0.0370 mmol, 54% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.96 (br. s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.96 (br. s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). LCMS: $[ES]^+$ encontrado 484.0.

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (38)



A una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2.00 g, 10.2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se añadió una solución en metanol de metóxido de sodio 25% peso (46.4 ml, 203 mmol) seguida por bromuro de cobre(I) (2.91 g, 20.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140°C por 2.5 horas y después de esto se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para eliminar la mayoría de la *N,N*-dimetilformamida. Se añadió agua (100 ml) seguida por solución de bicarbonato sódico saturada acuosa (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage) con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.680 g, 4.59 mmol, 45 de rendimiento) como un sólido verde. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.90 (br. s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

A una mezcla de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (670 mg, 4.52 mmol) y bromuro benciltributilamonio (70.5 mg, 0.226 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió hidróxido de sodio en polvo (561 mg, 14.0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, después de lo cual se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (991 mg, 5.20 mmol) en partes. La mezcla se agitó a 0°C por 15 minutos y después se calentó hasta la temperatura ambiente donde se agitó por dos horas, se extrajo con tolueno (2 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El producto crudo se trituró en éter y se filtró para proporcionar el compuesto 5-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1.21 g, 4.01 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.15 (s, 1H),

8.05 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

A una solución de 5-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1.20 g, 3.97 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -60°C se añadió una solución 2M de diisopropil amida de litio en tetrahidrofurano/etilbenceno/tolueno (3.97 ml, 7.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C por 30 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (0.298 ml, 4.76 mmol), luego la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de calentar, la reacción se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), solución de cloruro de sodio saturada (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage) con 0 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.550 g, 1.74 mmol, 44 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

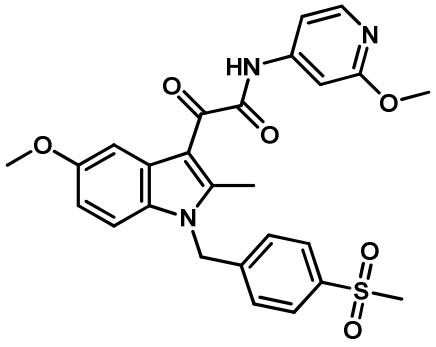
Una solución de 5-metoxi-2-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1.14 g, 3.60 mmol) en hidróxido de sodio (14.4 g, 360 mmol) en metanol (70 ml) y agua (70 ml) se calentó a 80°C por 30 minutos, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar 5-metoxi-2-metil-

1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0.550 g, 3.39 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.48 (b, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H) 2.49 (s, 3H). Este material se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación.

2-(1-(4-Clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido amarillo con 55% de rendimiento a partir de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina mediante el procedimiento general D. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.13 (br. s, 1H), 8.10 – 8.17 (m, 3H), 7.25 - 7.27 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

2-(1-(4-Clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó como un sólido a partir de metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina mediante la ruta general 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.02 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.21 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

2-(5-Metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (39)

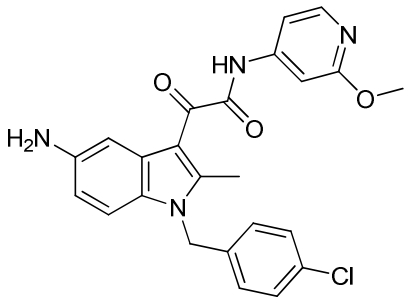


La 2-(5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo a la ruta general 2. A excepción de uno de los productos intermedios, se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general G.

5-Metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol se sintetizó como un sólido con 43% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1H-indol, 1-(clorometil)-4-(metilsulfonil)benceno y DMSO como solvente, mediante el procedimiento general E. LCMS: $[ES]^+$ encontrado 330.19.

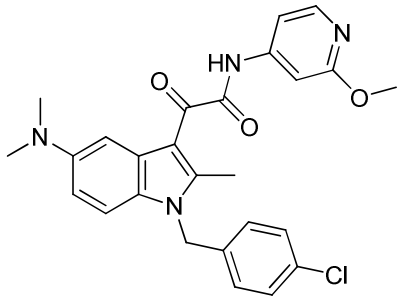
El ácido 2-(5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacético se sintetizó como un sólido con 82% de rendimiento a partir de 5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonil)bencil)-1H-indol mediante el procedimiento general G. (El procedimiento general G aplicado a este producto intermedio proporcionó el ácido carboxílico como el producto. El producto de cetoamida que se esperaba de este procedimiento general se observó en cantidades de trazas y no se aisló). LCMS $[ES]^+$ encontrado 402.16.

2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (20)



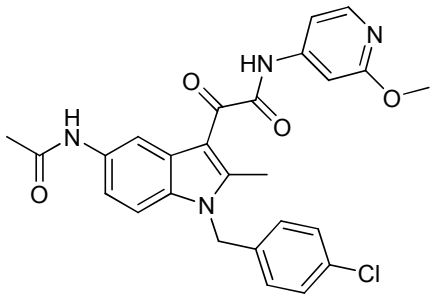
A una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.182 g, 0.380 mmol) en tetrahidrofurano (1.9 ml), etanol absoluto (3.8 ml) y solución de cloruro de amonio saturada (1.9 ml) se añadió hierro en polvo (0.127 g, 2.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C por 2 horas, después de lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite con acetato de etilo como solvente (150 ml). El filtrado se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida como un sólido amarillo con 49% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.04 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.70-6.73 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (17)



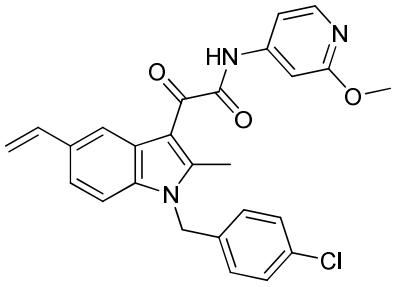
A una solución de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.225 g, 0.501 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído 37% (0.056 ml, 0.75 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.191 g ,0.902 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0.106 g). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se completó según análisis LCMS y posteriormente se inactivó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (1 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 7% de una solución de acetonitrilo:metanol 7:1 en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (62.8 mg, 0.132 mmol, 26% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.67 (s, 3H).

2-(5-acetamido-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (22)



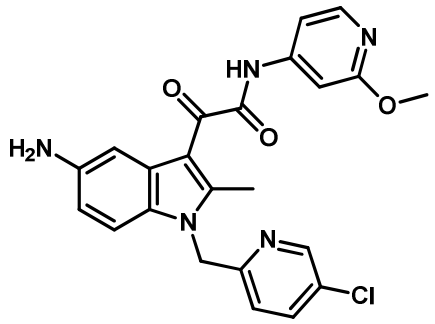
A una solución a temperatura ambiente de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.170 g, 0.379 mmol) en diclorometano (1.9 ml) se añadió cloruro de acetilo (0.0270 ml, 0.379 mmol) seguido por piridina (0.0610 ml, 0.757 mmol). Después de cinco minutos, la reacción se completó según análisis LCMS. La mezcla de reacción se concentró después, se reconstituyó en diclorometano (5 ml) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0 a 100% de una mezcla 1:24 de trietilamina:acetato de etilo en hexanos. El producto, 2-(5-acetamido-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (115 mg, 0.235 mmol, 62% de rendimiento) se aisló como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.21-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-vinil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (27)



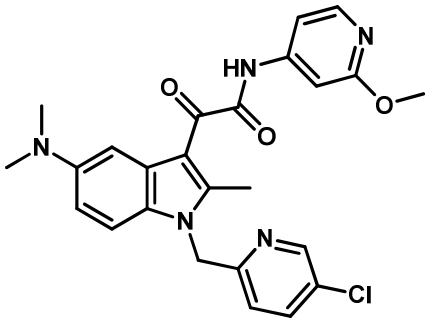
A una solución de 2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.141 g, 0.275 mmol) en tetrahidrofurano (0.99 ml) y agua (0.11 ml) se añadió carbonato de cesio (0.269 g, 0.825 mmol), cloruro de paladio(II) (0.975 mg, 5.50 µmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (0.037 g, 0.28 mmol) y trifenilfosfina (4.3 mg, 0.016 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 85°C por 1 hora, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celite con diclorometano como solvente (75 ml). El filtrado se secó (sulfato de sodio) y se concentró hasta un residuo. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice con 0 a 20% metanol en diclorometano para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-vinil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0.0700 g, 0.152 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido color tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.03 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

2-(5-amino-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (65)



A una solución de 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (30.0 mg, 0.0630 mmol) en tetrahidrofurano (1.0 ml), etanol absoluto (2.0 ml) y solución de cloruro de amonio saturada (1.0 ml) se añadió hierro en polvo (41.9 mg, 0.750 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C por una hora, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (10 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada, se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 2-(5-amino-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25.0 mg, 0.0561 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.91 (br. s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (66)



A una solución de 2-(5-amino-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25 mg, 0.056 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió una solución acuosa de formaldehído al 37% (6.3 µl, 0.083 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 mg, 0.100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (12 mg). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se mostró completa por análisis LCMS y posteriormente se inactivó por la adición de solución de bicarbonato de sodio saturada (10 ml), se diluyó en acetato de etilo (10 ml), se lavó con solución de cloruro de sodio saturada (3 x 10 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La purificación se logró por cromatografía en gel de sílice (Biotage, 4 g) con 50 a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (20.0 mg, 0.0420 mmol, 75% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.05 (br. s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.67(s, 3H).

LCMS: 1.10 minutos, $[ES]^+$ encontrado 477.94.

Ensayos Biológicos:

Ejemplo 5: Ensayo de inhibición de FAAH en cerebro de ratas y de seres humanos homogeneizado:

La capacidad de los compuestos para inhibir FAAH se midió en células humanas totales y en cerebro humano y de roedores homogeneizado como se describe en la presente.

A. Preparación de FAAH de homogeneizados de membrana de cerebro de rata (RBM)

Ratas adultas (cepa Charles River CD, hembras, 200 g) se anestesiaron con isofluorano y se decapitaron rápidamente. Cada cerebro se removió de forma rápida y se enfrió en tubos (3 cerebros por tubo) en hielo. Se añadieron aproximadamente 25 ml de "solución amortiguadora de homogeneización" (solución amortiguadora HEPES 20 mM, pH 7.0, con $MgCl_2$ 1 mM) a 15 a 20 g de cerebro. Los cerebros se homogenizaron en hielo durante 1 minuto mediante un homogeneizador Omni GLH (Omni International, Marietta, Georgia). Los homogeneizados se transfirieron luego a tres tubos de centrífuga y se centrifugaron a 36,500 g durante 20 minutos a 4°C. El sobrenadante se descartó y cada precipitado se resuspendió en 25 ml de solución amortiguadora de

homogeneización. El material resuspendido se centrifugó de nuevo (36,500 g, 20 minutos a 4°C). Los precipitados se combinaron por resuspensión en 10 ml de solución amortiguadora de homogeneización y se incubaron en un baño de agua a 37°C por 15 minutos. Los tubos se colocaron en hielo por 5 minutos seguido por centrifugación a 36,500 g durante 20 minutos a 4°C. El sobrenadante se descartó y los precipitados de membrana se resuspendieron en 40 ml de "solución amortiguadora de resuspensión" (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, que contenía EDTA 1 mM y $MgCl_2$ 3 mM). Se realizó un ensayo de proteínas Bradford para determinar la concentración de proteínas. La proteína se fraccionó en alícuotas en tubos de congelación de tapón de rosca cada uno con un contenido de aproximadamente ~400 µl, se congelaron ultrarrápidamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C hasta su uso para el ensayo. Un protocolo similar se usó para obtener homogeneizados de membrana de cerebro a partir de ratones

B. Preparación de FAAH de homogeneizados de membrana de cerebro humano (HBM).

Se recogió tejido de la corteza cerebral del cerebro (ABS, Inc.) de 3 donantes humanos (2 mujeres, 1 hombre, 63-85 años) previamente y se congeló ultrarrápidamente en nitrógeno líquido dentro de las 4 horas del intervalo postmórtem. El tejido se almacenó a -80°C. La serología fue negativa para una lista determinada de agentes infecciosos. Las muestras de corteza cerebral (la misma cantidad de 3 donantes agrupados en un total de 10 g) se homogeneizaron como se describe debajo.

Todas las muestras de tejido se manipularon según los procedimientos de los Centros para Bioseguridad en el Control de Enfermedades de Nivel 2 (BL-2) para trabajar con bio-materiales peligrosos por personal capacitado en laboratorios certificados BL-2. El tejido cerebral se descongeló en solución amortiguadora de homogeneización HEPES 20 mM (pH 7.0), $MgCl_2$ 1 mM, helada. Se usaron aproximadamente 4 ml de tampón por gramo de tejido. El tejido cerebral humano se homogeneizó en solución amortiguadora en un mortero helado con una mano de mortero. Los homogeneizados se centrifugaron a 36,500 x g por 20 minutos a 4°C. Los sobrenadantes se descartaron. Los precipitados se re-suspendieron y se homogeneizaron en solución amortiguadora de homogeneización helado como antes. Los tubos se taparon y se incubaron en posición vertical en un baño de agua a 37°C durante 15 minutos seguido de una incubación en hielo durante 5 minutos. Los tubos se centrifugaron como antes. Los precipitados de microsomas de membrana del cerebro se resuspendieron por medio del uso de solución amortiguadora de resuspensión helada (solución amortiguadora Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, que contenía EDTA 1 mM y $MgCl_2$3 mM). Las concentraciones de proteínas de las suspensiones de microsomas de cerebro se determinaron por medio del uso de un kit de ensayo BioRad Protein Assay Kit (BioRad). La proteína se fraccionó y se congeló rápidamente en alícuotas de 0.2 ml en nitrógeno líquido, y se almacenó a -80°C hasta su uso.

C. Determinación de la actividad de FAAH

La actividad FAAH se ensayó en los homogeneizados respectivos que se describen en la presente (cerebro de rata, cerebro de ratón o cerebro humano) con algunos de los compuestos ejemplares que se describieron anteriormente por medio del uso de una modificación del método de Omeir *et ál.* (1995 Life Sci. 56:1999), y Fowler *et ál.* (1997 J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:729). Para el ensayo de actividad de FAAH en homogeneizados de membrana de cerebro de rata (RBM), se mezclaron homogeneizados RBM (7 µg de proteínas en un volumen final de 20 µl de Tris 10 mM pH 6.5) con 180 µl de una mezcla de los siguientes: 2.0 µM de anandamida sin marcar (AEA), 0.03 µCi de anandamida radiomarcada[etanolamina 1-^{3}H] (40-60 Ci/mmol; número de producto ART-626, American Radiolabelled Chemicals, St. Louis, MO), 1 mg/ml de albúmina de suero bovina (BSA, libre de ácidos grasos, grado de electroforesis, Sigma, St. Louis, MO), Tris-HCl 10 mM (pH 6.5) y EDTA 1 mM, en presencia y ausencia de los compuestos de ensayo (el vehículo fue DMSO a una concentración final de 1%) y se incubaron durante 10 minutos a 37°C. Las muestras se colocaron en hielo para finalizar las reacciones.

El producto ^{3}H-etanolamina y el sustrato ^{3}H-anandamida sin reaccionar se separaron mediante: (1) el uso de una extracción en cloroformo/metanol o (2) el pasaje de la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio que contenía carbón activado. Las muestras se extrajeron con cloroformo/metanol mediante la adición de 0.4 ml de cloroformo/metanol (1:1 v/v), se mezclaron vigorosamente, y las fases acuosa y orgánica se separaron por centrifugación. La radioactividad (correspondiente a la ruptura de ^{3}H-anandamida catalizada por FAAH) que se

encontró en las alícuotas (0.2 ml) de la fase acuosa se determinó por conteo de centelleo líquido con corrección de inactivación. Los valores de IC_{50} se determinaron según lo descrito por Jonsson *et ál.* (2001 Br. J Pharmacol. 133:1263). Alternativamente, las reacciones se purificaron por medio del uso de una modificación del método de extracción en fase sólida que describieron Wilson *et ál.* (2003 Anal Biochem 318: 270). Este método se modificó de la siguiente manera: después de que las reacciones se incubaron a 37°C durante 10 minutos y se enfriaron en hielo, las mezclas de reacción se acidificaron por la adición de 10 µl de solución de fosfato de sodio [0.5 M (pH 2.0)]. A continuación, se aplicaron alícuotas de 90 µl de las mezclas de reacción acidificadas al carbón activado (que fue lavado previamente con metanol según lo descrito por Wilson *et ál.* (Supra)) que contenía 80 µl de agua en la parte superior de un filtro de fibra de vidrio, se centrifugaron y la radiactividad en el efluente se contó según lo descrito anteriormente por Wilson *et ál.* (Supra).

Se evaluó la actividad de FAAH mediante el uso de homogeneizados humanos en base a métodos adaptados de Omeir *et ál.*1995 (1) con modificaciones por Fowler *et ál.*1997 (supra). La separación del producto ^{3}H y el producto [^{3}H]-etanolamina se basó en las modificaciones de Wilson *et ál.*2003 (supra). Los ensayos de FAAH se llevaron a cabo en 0.2 ml (volumen final) de solución amortiguadora de reacción por pocillo [Tris 10 mM (pH 7), EDTA 1 mM, BSA libre de ácidos grasos 0.1% (catálogo Sigma #A0281), anandamida 0.5 M (catálogo Cayman #90050), 70,000 dpm de anandamida-(etanolamina-1-[^{3}H]) (60 Ci/mmol, pureza radioquímica > 99%, American Radiolabeled Chemicals, Inc.,

catálogo #ART 626)], en presencia y ausencia de los compuestos de ensayo (el vehículo es DMSO a una concentración final de 1%). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 12.5 µg de microsomas de cerebro. Las reacciones se realizaron a 37°C durante 10 minutos y se terminaron mediante el enfriamiento de las placas en hielo y la adición de 20 µl de solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.5 M (que se ajustó a pH 2.1 con ácido fosfórico). El producto [^{3}H]-etanolamina y el sustrato [^{3}H]-anandamida sin reaccionar se separaron al pasar la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio que contenía carbón activado y la radiactividad en el efluente se contó tal como se describió anteriormente según Wilson *et ál.* (Supra).

La Tabla 2 proporciona los datos de actividad de ciertos compuestos para los que se evaluó la inhibición de FAAH mediante ensayos de homogeneizados de FAAH de cerebro de rata, ratón y humano. Los inhibidores conocidos de FAAH, ciclohexilcarbamato de 3'-(aminocarbonil)bifenil-3-ilo (URB597), ácido [1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il] acético (indometacina) y ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1-carboxílico (ketorolaco) se usaron como controles en estos ensayos.

Tabla 2: Inhibición de FAAH

Promedio de actividad de los compuestos de esta invención expresado como IC_{50} (la concentración del agente necesaria para inducir la inhibición del 50% de la enzima) de FAAH que se extrajo de homogeneizados de cerebro de rata y

humanos. A = menor de 100 nM; B = entre 100 nM y 1 μM; C = entre 1 μM y 10 μM; D = mayor de 10 μM. NS significa "No Significativo", lo que significa una actividad agonista menor del 30% en comparación con el control positivo. ND significa "No Determinado".

Número del compuesto	IC_{50} de FAAH Extracto de cerebro humano	IC_{50} de FAAH Extracto de cerebro de rata
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	C	C
5	A	A
6	B	B
7	B	B
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	A	A

16	B	B
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	A
22	A	B
23	A	A
24	C	B
25	B	C
26	B	B
27	A	A
28	B	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	B	B
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	C	C

40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	B	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	C	C
51	B	C
52	D	D
53	B	A
54	A	A
55	A	A
56	B	C
57	A	A
58	A	B
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A

64	A	A
65	B	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	B
72	A	A
73	B	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	B	A
78	B	B
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	C	C
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	A

88	A	A
89	A	A
90	A	A
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	B	A
101	A	A

Ejemplo 6: Ensayo de hidrólisis de anandamida en células enteras:

Se evaluó la actividad de FAAH en células enteras mediante métodos descritos anteriormente (Maccarone *et ál.*, 1998 J Biol. Chem. 273:32332 y Bisogno *et ál.*, 1997 J Biol. Chem. 272:3315). Además de las líneas celulares descritas en Maccarone *et ál.* y Bisogno *et ál.*, también se usaron las líneas celulares MCF7 (designación ATCC HTB-22) y T84 (designación ATCC CCL-248) en estos ensayos.

A. Transfección de células HeLa con FAAH-1 humana

El clon de expresión de ADNc para FAAH-1 humana (en el vector pcDNA3) (Acceso GenBank U82535, obtenido de Benjamin Cravatt, Scripps Research Institute, La Jolla, California) se linealizó por digestión con BglII (New England Biolabs) y se transfectó con fosfato de calcio en las células HeLa humanas (catálogo ATCC #CCL-2). La línea celular HeLa se seleccionó como hospedadora debido a que no expresa FAAH o exhibe actividad FAAH de tal manera que toda la actividad posterior se puede atribuir a los genes transfectados. A continuación de la transfección, un clon derivado de HeLa estable, denominado 5C5, se aisló por la purificación de una sola colonia y se expandió y se mantuvo en medio Eagle modificado (MEM; catálogo VWR #45000-300) que contenía 10% de suero fetal bovino (FBS), L-glutamina 2 mM y 0.5 mg/ml de G-418 (Catálogo Sigma #G5013).

B. Ensayo de actividad de FAAH en células enteras

El clon 5c5 (50,000 células en 150 µl) se sembró en placas de 96 pocillos y se incubó durante la noche (CO_2 5%, 37°C). El medio se remplazó cuidadosamente con 180 µl de medio DMEM/F12 (catálogo VWR #45000-350), que contenía HEPES 15 mM, pH 7.4 y BSA libre de ácidos grasos 0.1% (Catálogo Sigma #A0281). Luego, se añadieron a los pocillos que contenían las células 2 µl de determinados compuestos de ejemplo descritos en la presente a 100x

concentración final deseada resuspendidos en DMSO, y las placas se incuban a 37°C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron a las células 20 µl de anandamida 5 µM (catálogo Cayman # 90050) enriquecida con 8 µCi de anandamida-(etanolamina-1-[^{3}H]) (American Radiolabeled Chemicals, Inc., catálogo #ART 626) y las placas se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron por enfriamiento de las placas en hielo y adición de 20µl de solución amortiguadora fosfato de potasio 0.5M (ajustado a pH 2.1 con ácido fosfórico).

Las reacciones de acidificación se transfirieron a placas de 96 pocillos con filtro (0.25 ml de capacidad/pocillo, pre-filtro de fibra de vidrio de 1.2 micras empacado encima de una membrana de PVDF con una talla de poro de 0.65 micras, catálogo Millipore MSFCN6B50) que contenían 25 µl de carbón (carbón activado neutral, catálogo Fisher Scientific C170-500) por pocillo. Antes del ensayo, el carbón se midió y se colocó en la placa mediante un dispositivo aplicador en columnas de 96 pocillos de aluminio (catálogo Millipore MACL09625). La placa de filtro se montó sobre una placa vacía de 96 pocillos (Costar) por medio de un marco de alineamiento de centrífuga (catálogo Millipore MACF09604) para permitir la recopilación del filtrado en la placa receptora. Las placas con filtro de fibra de vidrio de carbón se lavaron previamente con metanol por centrifugación a 650 x *g* durante 10 minutos). A continuación, se añadieron 80 µl de agua a los pocillos de la placa de filtro de carbón de 96 pocillos previamente lavada. Luego, se añadieron 90 µl de la mezcla de reacción acidificada al agua en los pocillos de la placa de carbón. Las muestras se centrifugaron como anteriormente. El sustrato

se mantuvo unido al carbón, mientras que el producto [^{3}H]-etanolamina formado fluyó a través y se transfirió a la microplaca que contenía un cóctel de centelleo, y se cuantificó en un contador de centelleo en micro-placa (Perkin-Elmer Microbeta). Las reacciones control, ya sea sin células o con células tratadas solo con DMSO, se realizaron por triplicado y se utilizaron para definir el fondo (sin células) y el 100% de actividad (DMSO solo).

Después de la sustracción de la radiactividad inicial, los datos se expresaron como porcentaje de inhibición relativo al 100% de actividad y se ajustaron con una curva de regresión no lineal por medio del uso del software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc). Los valores IC_{50} se calcularon a partir de las curvas dosis-respuesta resultantes limitadas en la parte superior e inferior al 100% y 0%, respectivamente. Los datos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Tabla de la actividad en células enteras

A = menor que 100 nM; B = entre 100 nM y 1 μM; C = entre 1 μM y 10 μM; D = mayor que 10 μM. NS significa "No Significativo", lo que significa una actividad agonista menor del 30% en comparación con el control positivo. ND significa "No Determinado".

Número del compuesto	**IC_{50} FAAH humana célula entera**
1	A

2	A
3	A
4	C
5	A
6	B
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	B
25	B

26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	C
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A

50	C
51	B
52	B
53	A
54	A
55	A
56	B
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A

74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	B
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A

98	A
99	A
100	A
101	A

Ejemplo 7: Ensayo del receptor cannabinoide CB1 humano

Los ensayos de unión se usaron para caracterizar la afinidad de unión potencial de los receptores CB1 por los compuestos y composiciones descritos.

a. Clones CB1

Los clones de expresión de ADNc para CB1 humano (hCB1, núm. de acceso GenBank AY225225) que se expresaron en el vector pcDNA3.1 + se adquirieron de UMR cDNA Resource Center, Rolla, MO (ID del Clon CNR01L000 para hCB1).

B. Transfección estable y transitoria

Se establecieron líneas celulares estables derivadas de HEK-293 que expresan hCB1 recombinante. Brevemente, el clon hCB1 (CNR1L) se transfectó en células embrionarias de riñón humano (HEK-293) por medio del uso de Lipofectamina 2000 (Gibco, Cat # 11668-019) según el protocolo del fabricante. Los clones transfectadas se aislaron a partir de la purificación de una sola colonia

y los clones se analizaron para determinar la expresión del receptor por medio del uso del ensayo de unión del radioligando ^{3}H-CP 55940 en célula entera. Las células HEK-293 estables se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 10% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM y G-4180.5mg/ml.

C. Ensayo de unión de radioligandos al receptor cannabinoide humano CB1

Las membranas se aislaron de las células transfectadas de la siguiente manera. Las monocapas de células en cultivo se lavaron dos veces con tampón fosfato salino (PBS). Las células se rasparon en HEPES 20 mM, pH 7,4, EDTA 10 mM que contenía un cóctel completo de inhibidores de proteasa (Roche, Catálogo # 11 697 498 001) y se homogeneizaron con un homogeneizador eléctrico de sonda mecánica (Omni GLH, sonda G-7-195S) por 40 segundos a 7000 rpm. Los homogeneizados se centrifugaron 10 minutos a 1000 x *g* a 4°C. El sobrenadante se recogió y se centrifugó durante 1 hora a 40,000 x *g*. El sobrenadante se decantó y el precipitado resultante se resuspendió en HEPES 20 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, sacarosa 10% con un cóctel completo de inhibidores de proteasa. La concentración de proteínas en las suspensiones de membrana se midió mediante el ensayo de proteínas Bradford mediante el uso de albúmina de suero bovino como estándar (catálogo BioRad # 500-0006). Las concentraciones de proteínas de las suspensiones de membrana se ajustaron con la solución amortiguadora final en el intervalo de 5 a 10 mg/ml y se almacenaron a -80°C hasta su uso posterior.

D. Ensayo de unión de radioligandos al receptor cannabinoide

Los ensayos de unión de radioligandos se llevaron a cabo por la incubación de las membranas (2-10 ug de proteína) preparadas a partir de células HEK-293 que expresan el receptor cannabinoide recombinante humano, CB1, a temperatura ambiente con agonista del receptor cannabinoide 0.5 nM, [^{3}H]-CP 55940 (Perkin Elmer, catálogo # NET1051) en 0.2 ml de solución amortiguadora de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7.5, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 2.5 mM) y BSA libre de ácidos grasos 0.1% (cat. Sigma # A0821) durante 90 minutos. Se usó una técnica de filtración rápida mediante placas con filtro Millipore FB (Catálogo # MADVNOB) y un aparato de filtración (Catálogo Millipore system MAVM0960R) con aspiración por vacío para cosechar y lavar las membranas marcadas (8 veces con 0.2 ml de solución amortiguadora de unión helada). La radiactividad unida a los filtros se contó con 0.05 ml de líquido de centelleo (UltraGold MV, Catálogo PerkinElmer # 6013159) en un contador de centelleo (instrumento Perkin Elmer Microbeta). La unión no específica se determinó en presencia de CP 55,940 1 uM no marcado (Sigma Aldrich, catálogo # C1112). Los datos de unión se analizaron mediante GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc. San Diego, CA). Los datos expresados como porcentaje de los controles positivos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Tabla de actividad del receptor cannabinoide CB1 humano

A = menor que 25%; B = entre 25% y 50%; C = entre 50% y 75%; D =

mayor que 75%.

Número del compuesto	**% aglutinación de CB1 (a 1 μM)**	**% aglutinación de CB1 (a 10 μM)**
1	B	C
2	A	C
3	A	A
4	A	A
5	C	D
6	A	B
7	B	C
8	B	D
9	C	D
10	C	D
11	C	D
12	A	B
13	B	C
14	C	D
15	B	C
16	A	A
17	C	D
18	A	C
19	B	C

20	A	B
21	B	C
22	A	B
23	C	D
24	C	D
25	B	C
26	A	B
27	D	D
28	A	C
29	B	B
30	B	C
31	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	B	C
36	D	D
37	A	C
38	B	C
39	B	C
40	A	C
41	B	B
42	A	C
43	A	B

44	B	C
45	A	B
46	A	B
47	C	C
48	A	C
49	A	C
50	A	A
51	B	C
52	A	A
53	A	A
54	C	C
55	C	D
56	A	B
57	B	C
58	A	B
59	B	C
60	C	D
61	B	C
62	A	C
63	B	C
64	C	D
65	A	B
66	C	D
67	A	B

68	A	C
69	A	C
70	A	C
71	B	D
72	D	D
73	A	A
74	C	D
75	A	C
76	B	C
77	A	B
78	A	B
79	C	D
80	A	B
81	B	C
82	B	C
83	A	A
84	B	C
85	A	C
86	A	B
87	A	C
88	A	C
89	B	C
90	B	C
91	C	D

92	D	D
93	B	C
94	B	C
95	C	D
96	C	D
97	B	C
98	C	D
Valores IC50	Menor que 100 nM = A, entre 100 nM y 1 μM = B,	entre 1 μM y 10 μM = C, mayor que 10 μM = D
99	C	
100	D	
101	C	

En algunas modalidades, los compuestos de la invención muestran una disminución en la afinidad de unión al receptor CB1. En algunas modalidades, los compuestos de la invención presentaron una disminución en la afinidad de unión al receptor CB1 con respecto a otros inhibidores FAAH conocidos. En algunas modalidades, los compuestos de la invención muestran una disminución en la afinidad de unión al receptor CB1 en comparación con otros inhibidores conocidos de la FAAH con estructuras similares.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención muestran una

mayor selectividad en la unión a FAAH en relación con su unión a los receptores CB1.

Ejemplo 8. Determinación del perfil de seguridad no clínico

El perfil de seguridad de los compuestos se puede evaluar en estudios toxicológicos no clínicos en roedores y no roedores. A animales machos y hembras se les administra el compuesto de prueba en un vehículo por una vía adecuada (por ejemplo, oral, intramuscular, intravenosa) una vez al día, por ejemplo, 14 o 28 días consecutivos. Animales adicionales reciben solamente el vehículo y sirven como grupo control del vehículo. Las observaciones clínicas, cambios en el peso corporal y consumo de alimento, los parámetros clínicos oftálmicos y de patología (hematología, química clínica, coagulación) se evalúan en cada animal durante la parte *in vivo* del estudio. En roedores, las evaluaciones toxicocinéticas para la determinación de la exposición sistémica se realizaron en grupos separados de animales en cada nivel de dosis de la sustancia de ensayo. En no roedores, las evaluaciones toxicocinéticas se llevaron a cabo en los mismos animales que se usaron para las evaluaciones de toxicidad. Se pueden incluir grupos de animales adicionales para evaluar la recuperación de cualquiera de los hallazgos. Al final de las etapas de dosis y de recuperación, se llevan a cabo los exámenes de necropsia y se realizan los pesajes de órganos, las evaluaciones macroscópicas y microscópicas. Los resultados se comparan con los valores del control de vehículo mediante análisis estadísticos cuando es apropiado. Los resultados se usan para determinar el nivel de efectos adversos no observados

(NOAEL) y el perfil de toxicidad en las especies estudiadas.

Ejemplo 9. Toxicidad del compuesto en relación con el hERG

Los canales de iones relacionados con gen relacionado a ether-a-gogo-humano (hERG) codifican los canales de potasio cerrados por voltaje rectificado hacia el interior en el corazón y tienen un papel importante en la repolarización del potencial de acción cardíaco. Se conoce que el bloqueo de este canal iónico puede conducir a arritmias potencialmente letales. Los datos de seguridad preclínicos del hERG son usados a menudo por las agencias reguladoras para dilucidar el perfil de toxicidad de determinadas composiciones. Se determinó la capacidad de inhibir los canales de iones hERG de los compuestos descritos de la Tabla 1.

Métodos de prueba de hERG

a. Condiciones de cultivo de hERG-CHO

Los medios incluyen Mezcla de Nutriente F12 (Ham) con GlutaMAX™ (Invitrogen, Cat. # 31765), Suero Fetal Bovino, Certificado (Invitrogen, Cat. # 16000-044 - no activado por calor) y antibiótico selectivo Geneticin® (Invitrogen, Cat. # 10131 - 027).

Un vial de células congeladas, a $1.62x10^6$ células, se descongela en un frasco T150 (BD Falcon 355001) con 40 ml de medio completo previamente

calentado. Las células se cultivan a 37°C, CO_2 al 5% durante cuatro horas antes de cambiar el medio lentamente. El 99% de las células aparece unido en este momento.

El medio del frasco se cambia a las 24 horas post-descongelación, las células se visualizan, se cambia el medio y se regresan a la incubadora. En este punto, las células parecen saludables y el 25% confluente en el frasco. Las células se pasan típicamente 24-48 horas después de la descongelación, de acuerdo a los siguientes intervalos y densidades. Las células se incuban a 30°C durante 48 horas antes del ensayo.

Intervalo de Incubación	**Células/T150 a Pasaje**	**Rendimiento total célula /T150**
48 horas	$1.4x10^6$	$10.6x10^6$
72 horas	$0.4x10^6$	$9.7x10^6$

b. Condiciones de la prueba de voltaje para hERG

Se aplicó un protocolo de tres pulsos por medio del uso de un aparato de tipo *patch clamp* automático (IonWorks^{HT}) al pasar de un potencial de mantenimiento de -80mV a +40 mM durante 2 s para activar los canales hERG. El voltaje de membrana se regresó luego a -50 mV durante 2s para simular una

corriente de cola antes de regresar al potencial de mantenimiento por 1 s. Esta secuencia se repitió dos veces más. Este protocolo de voltaje se aplicó antes del fármaco (Pre-compuesto) y después de 600 s en presencia del fármaco (Post-compuesto).

La amplitud de la corriente de cola de hERG se calculó por medio de la medición de la diferencia entre la corriente máxima, en el paso a -50mV del tercer pulso (es decir el pico de la corriente de cola de hERG hacia afuera), y la corriente medida inmediatamente antes de la activación de cualquier corriente de hERG. Este parámetro se evaluó antes (amplitud anterior a la corriente de cola) y después de 600 s de incubación (amplitud posterior a la corriente de cola) en el fármaco. Con el fin de evaluar la cantidad de bloqueo producido por los compuestos de prueba, los datos se filtraron en primer lugar mediante el software IonWorks™ para excluir cualquier célula donde la resistencia del sello fuera menor que 50 MOhm. El resto de los datos se exportó a un archivo de datos de Excel compatible y solo se analizaron las corrientes con corrientes de cola mayores de 250 pA. La relación de la amplitud de corriente de cola post/pre para el tercer pulso se calculó para cada fármaco y control, y se presentaron como porcentaje de inhibición. Los datos expresados como porcentaje de los controles positivos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5: % de inhibición del canal hERG

A = menor que 25%; B = entre 25% y 50%; C = entre 50% y 75%; D =

mayor que 75%, ND significa “No determinado”.

Número del compuesto	**% de inhibición del canal hERG (a 1 μM), valores con sustracción de vehículo**	**% de inhibición del canal hERG (a 10 μM), valores con sustracción de vehículo**
1	A	A
2	A	A
3	A	B
5	A	B
6	A	A
7	A	A
9	A	A
11	A	B
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	A	C
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	B
20	A	A
21	A	B

22	A	A
23	A	C
30	A	C
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
36	A	A
37	B	C
38	A	B
40	A	A
41	A	B
42	A	C
43	A	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A

59	A	B
60	A	B
61	B	C
63	A	C
64	A	B
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	B
77	A	A
78	A	B
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
84	A	A
85	A	B
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	A
91	ND	ND

92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	ND	ND
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A

En algunas modalidades, los compuestos de la invención muestran disminución de la inhibición del canal de hERG. En algunas modalidades, los compuestos de la invención muestran una disminución de la inhibición del canal de hERG, cuando se comparan con otros inhibidores conocidos de FAAH. En algunas modalidades, los compuestos de la invención presentaron una disminución de la inhibición del canal hERG con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos que tienen estructuras similares.

Ejemplo 10. Estudios farmacocinéticos

Se realizaron estudios farmacocinéticos para determinar los perfiles de absorción y distribución de los compuestos descritos, los cuales se administraron por vía oral a las ratas.

a. Administración de los compuestos y preparación de la sangre

Los compuestos se formularon en un vehículo de TPGS 1% DMA / 99% Vitamina E. Los compuestos preparados se administraron a través de una sonda oral (PO). Después del tiempo adecuado previo al tratamiento de 2 horas, las ratas se anestesiaron con gas isoflurano. La sangre se recolectó en tubos que contenían EDTA por medio de sangrado retro-orbital del ojo. Se centrifugó la sangre entera en una micro-centrífuga aproximadamente a 13,000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. El plasma se separó en alícuotas posteriormente en tubos Eppendorf. Las muestras se almacenaron a -80°C hasta que se prepararon para su análisis.

b. Preparación de la muestra de FAAH de plasma (Método KS)

Las muestras de plasma se descongelaron y se hicieron las cantidades de plasma necesarias para los estándares, blancos y diluciones. Las diluciones se prepararon antes de la aplicación en las placas. La preparación de la solución de choque incluyó acetonitrilo frío + ácido fórmico 0.1% y un inhibidor de FAAH 25 ng/ml que se usó como patrón interno. Los estándares de solvente del inhibidor de FAAH en estudio fueron preparaciones de 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, 30000, 100000, 300000 ng/ml en DMSO. A continuación se preparó una curva estándar de plasma a partir de los estándares de solvente (las concentraciones final de estándares en plasma fueron: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000

ng/ml). Se transfirieron 50 µl de cada muestra/dilución de plasma, estándar o blanco a placas de 96 pocillos. Se añadieron a cada pocillo, 200 µl de solución de choque fría. La placa se cubrió y se agitó suavemente. La placa se centrifugó a 3500 rpm, 4 ^{o}C durante 10 minutos. Se transfirieron 200 µl de cada sobrenadante a placas nuevas. Las placas se secaron bajo atmósfera de nitrógeno en un TurboVap a 55 ^{o}C. La muestra en cada pocillo se resuspendió con 100 µl de acetonitrilo al 30%, se cubrió y se agitó suavemente. Las soluciones también se analizaron según las condiciones y especificaciones de LC/MS/MS más adelante.

c. Condiciones LC/MS/MS:

La columna HPLC era una columna Clipeus C8, 2.1 x 30 mm, 5 µm, con una columna de respaldo Basic 8 mediante inyecciones de 20µl. La fase móvil utilizada fue la fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en agua y la fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en 85:10:5 ACN:IPA:H_2O. La velocidad de flujo de la corrida fue de 0.5 ml/min y el gradiente para los 4 minutos de tiempo de corrida total fue: 0.0 minutos 35% B; 0.5 minutos 35% B; 1.5 minutos 95 B%; 2.3 minutos 95% B y 2.4 minutos 35% B.

Tabla 6: Niveles de Pk en plasma a las 2 horas en ratas

A = menor que 10 nM; B = entre 10 nM y 100 nM; C = entre 100 nM y 1000 nM; D = mayor que 1000 nM, ND = No determinado.

Número del	**Nivel en plasma a**

compuesto	las 2h en ng/ml (rata, 10mg/kg PO, 2h)
1	A
2	A
5	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	D
15	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	C
22	B
23	C
28	D
29	D
30	C

31	D
32	C
33	C
34	D
36	C
37	C
38	C
41	D
42	C
43	D
44	C
45	C
46	C
47	C
48	C
49	C
54	A
55	C
57	C
59	C
60	D
61	D
63	C
64	C

66	D
67	D
68	D
69	C
70	C
71	A
72	C
74	C
75	D
76	C
77	C
79	D
81	D
82	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	D
89	C
90	D
91	ND
92	ND
93	C

94	D
95	ND
96	C
97	C
98	C
99	D
100	ND
101	D

En algunas modalidades, los compuestos de la invención presentaron un aumento en la exposición en plasma (es decir, en la absorción y en la distribución). En algunas modalidades, los compuestos de la invención presentaron un aumento en la exposición en plasma con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos. En algunas modalidades, los compuestos de la invención presentaron un aumento en la exposición en plasma con respecto a otros inhibidores de FAAH conocidos que tienen estructuras similares.

Ejemplo 11. Reducción de la espasticidad en un modelo murino de esclerosis múltiple

El efecto anti-espástico de los compuestos se puede evaluar en el modelo de esclerosis múltiple en ratón de encefalomielitis autoinmune experimental recurrente crónica (CREAE) que se describió anteriormente en Baker *et ál.*, 1990 J. Neuroimmunol. 28: 261; Baker *et ál.* 2000 Nature 404: 84; y Baker *et ál.*, 2001

FASEB J. 15: 300. La CREAE se induce en ratones Biozzi ABH por inyección subcutánea de homogeneizado singénico de médula espinal en adyuvante completo de Freund en los días 0 y 7. Una proporción de los ratones inoculados (aproximadamente 50-60%) desarrollan espasticidad en las extremidades traseras entre 60 y 80 días post-inoculación. La espasticidad se evalúa mediante la medición de la fuerza necesaria para doblar las patas traseras individuales en una flexión completa contra un medidor de tensión. Para evaluar el efecto de un compuesto sobre la espasticidad, las dosis seleccionadas se administran a ratones CREAE espásticos por una vía adecuada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa). La espasticidad se mide antes de la dosis y en distintos momentos después de la administración del compuesto (por ejemplo 1, 2, 4 y 24 horas después de la dosis). La fuerza media de resistencia a la flexión de la extremidad posterior en cada punto de tiempo después de la dosis se compara con la fuerza media antes de la dosis mediante una prueba estadística apropiada (por ejemplo, análisis de varianza o pruebas t de muestras apareadas). Se espera que los inhibidores de FAAH y su elevación de endo-cannabinoides controlen la espasticidad en este modelo animal de la enfermedad, véase, por ejemplo, Baker *et ál.* 2001 supra) y Ligresti *et ál.* Br. J. Pharmacol. 147(1): 83).

Ejemplo 12. Neuroprotección en un modelo murino de esclerosis múltiple

Los agentes pueden ser evaluados para determinar su habilidad de inhibir la neurodegeneración en el modelo experimental de esclerosis múltiple en ratón de encefalomielitis autoinmune recurrente crónica (CREAE) como se describe en

Baker *et ál.* 1990 supra; Pryce *et ál.* 2003 Brain 126:2191; y Al-Izki *et ál.* 2011 J. Mult. Scler. Epub. 1 Apr. Se induce CREAE en ratones Biozzi ABH por inyección subcutánea de homogeneizado singénico de médula espinal en adyuvante completo de Freund en los días 0 y 7. Una inyección adicional de homogeneizado de médula espinal se administra el día 28 durante el periodo de post remisión aguda para inducir una recaída paralítica, lo que conduce a la acumulación de daño en los nervios. Las dosis seleccionadas de agente de prueba o del agente control negativo (por ejemplo, un control del vehículo) se administran por una vía adecuada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa), lo que comienza aproximadamente el día 28 y continúa por un período adecuado a partir de entonces (por ejemplo, 14 o 28 días). Los síntomas clínicos y neurológicos pueden ser registrados todos los días (por ejemplo, a partir de día 11) y la coordinación motora se puede evaluar mediante la prueba de RotoRod. Al final del periodo de administración de la dosis, se matan los animales y se extrae rápidamente su médula espinal. El contenido de nervios de la médula espinal se determina, por ejemplo, mediante un ensayo de inmunoadsorbente unido a enzima para neurofilamentos (Pryce *et ál.* 2003 supra). Los resultados de los animales tratados con el agente de prueba se comparan con los de los animales tratados con el agente control negativo. En base a investigaciones previas, se espera que los inhibidores de FAAH inhiban la neurodegeneración en este modelo animal (Pryce *et ál.* 2003 supra).

Ejemplo 13. Reducción del dolor y la depresión en un modelo animal de fibromialgia

Los compuestos pueden ser evaluados para determinar su capacidad para inhibir el dolor y la depresión en un modelo animal putativo de fibromialgia (Nagakura *et ál.* 2009 Pain 146:26). Se administra a las ratas una inyección subcutánea de reserpina (1 mg/kg) una vez al día durante 3 días consecutivos para destruir las aminas biógenas. Las ratas tratadas manifiestan síntomas de dolor y depresión. El dolor muscular se puede evaluar mediante la aplicación de una presión creciente para un músculo de una extremidad posterior hasta que se provoca una respuesta de retirada. La alodinia táctil se puede evaluar mediante la medición del umbral de retirada de la extremidad trasera después de la aplicación a la superficie plantar de la pata trasera de filamentos de Von Frey con pesos que aumentan gradualmente. La depresión se puede evaluar por el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada. Para evaluar el efecto de un compuesto de ensayo en el modelo, las dosis seleccionadas se administran a las ratas por una vía adecuada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa) aproximadamente 5 días después del tratamiento con reserpina. El umbral de presión del músculo, el umbral de respuesta táctil y el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada se miden en el momento adecuado después de la administración del compuesto (por ejemplo, 0.5, 1, 2 y 4 horas post-dosis). Los resultados se comparan con los valores pre-dosis mediante una prueba estadística apropiada.

Ejemplo 14: Efecto sobre el comportamiento de los inhibidores de FAAH solos o en combinación con L-DOPA en titíes lesionados con MPTP

Los inhibidores de FAAH pueden ser evaluados para determinar su capacidad para reducir la hiperactividad o la disquinesia en titíes estables lesionados con MPTP con inducción por L-DOPA. Se demostró previamente que la L-DOPA (precursor de la dopamina 3,4-dihidroxifenilalanina; levodopa) induce un modelo de tití estable con disquinesia e hiperactividad, véase por ejemplo, Gómez-Ramírez *et ál.* (2006) Mov. Disorders. 21:839-846; Visanji *et ál.*(2008) Mov. Disorders. 23:1922-1925; y Visanji *et ál.*(2009) Neurobiol Dis. 35: 184-192). Los efectos de los inhibidores de FAAH sobre la actividad motora, la discapacidad parkinsoniana, la disquinesia y la psicosis pueden evaluarse mediante el monitoreo de las respuestas de comportamiento en el grupo de titíes lesionados con MPTP con disquinesia e hiperactividad estables inducidas por la L-DOPA.

Basado en estudios anteriores de búsqueda de dosis en estos animales, una dosis de L-DOPA (20 mg/kg)/benserazida (5 mg/kg) puede ser usada para inducir hiperactividad, disquinesia y psicosis estables y reproducibles en las sucesivas administraciones de L-DOPA. Se puede evaluar el efecto del inhibidor de FAAH solo y en la respuesta a L-DOPA. Para las observaciones de comportamiento, la L-DOPA puede ser administrada *s.c.* en un volumen de dosis de 1 ml/kg, como éster metílico de L-DOPA (Sigma, Canadá), en combinación con benserazida (Sigma, Canadá). Con base en su capacidad para elevar al máximo los niveles plasmáticos de AEA, PEA y OEA en titíes lesionados con MPTP, una dosis de 10 mg/kg de inhibidor de FAAH se puede emplear para todas las observaciones de comportamiento y se puede administrar por vía oral en un

volumen de dosis de 5 ml/kg.

Tratamientos

En los días previos a la evaluación de la conducta, los animales se alimentan normalmente y reciben una dosis de mantenimiento oral de L-DOPA a las 9:00 am. A las 4:00 pm se administró a los animales vehículo (*p.o.*) o inhibidores de FAAH (10 mg/kg, *p.o.*). En los días de evaluación de la conducta, los animales se alimentan con su dieta normal entre las 7:00-7:30 am, después de lo cual todos los alimentos son retirados de sus jaulas. El agua está disponible *ad libitum*. Aproximadamente a las 9:00 am, cada animal recibe ya sea el vehículo (*p.o.*) o el inhibidor de FAAH (*p.o.*). Dos horas después, aproximadamente a las 11:00 am, los animales reciben ya sea el vehículo o el tratamiento con L-DOPA (*s.c.*). La evaluación de la conducta, tal como se describe más adelante, comienza inmediatamente después de este segundo tratamiento.

Para evitar cualquier efecto que pueda confundir por el tratamiento previo con el inhibidor oral de FAAH en la evaluación de la respuesta al tratamiento con vehículo, el orden de estos tratamientos se realiza al azar en cada animal. Se deja un mínimo de 48 horas entre las observaciones de la conducta en el mismo animal.

Evaluación de la conducta del comportamiento del tití

Después de la administración de tratamiento final (L-DOPA, *s.c.*), los animales se pueden colocar inmediatamente en jaulas de observación (0.8 × 0.8 × 0.7 m) que contienen alimentos, agua y una percha de madera, y se dejan sin ser molestados durante las 6 horas de duración del experimento. El comportamiento se puede monitorear a través de imágenes de DVD grabadas y que se analizan *post hoc* por un neurólogo de trastornos del movimiento que desconoce el tratamiento. Los métodos para la evaluación de la conducta son esencialmente como se describieron anteriormente en Fox *et ál.* Arco 2006. Neurol. 63:134; y Gómez-Ramírez *et ál.* 2006 Mov Disorders. 21:839. La disquinesia y la psicosis inducidas por L-DOPA se pueden evaluar de forma independiente al cabo de 2-4 horas tras la inyección de L-DOPA. Durante este período, para cada período de 10 minutos, la disquinesia y la psicosis pueden clasificarse de 0-4: 0 = ausente, 1 = leve, fugaz, poco frecuente, presente menor del 30% del período de observación; 2 = moderado, sin interferir con la actividad normal, que se presenta más del 30% del período de observación, 3 = marcado, a veces interfiere con la actividad normal, se presenta menos del 70% del período de observación, 4 = severo y continuo, interfiere con la actividad normal, se presenta más del 70% del período de observación. Para la disquinesia, la corea y la distonía se pueden calificar por separado y la puntuación dada representa la disquinesia más incapacitante que se observó, ya sea corea o distonía, en cualquier período de 10 minutos de la evaluación. Para la psicosis, la hipercinesia, la respuesta a estímulos no evidentes (comportamiento alucinatorio), el aseo repetitivo y las estereotipias se pueden calificar por separado. Para esta medición, la puntuación otorgada representó el más incapacitante de cualquiera de los cuatro niveles de sub-puntuación que se

observaron, en cualquier período de 10 minutos de la evaluación.

En adición, es posible realizar una evaluación cuantitativa de la actividad de monos titíes mediante sensores infrarrojos pasivos operados por computadora, esencialmente como se describió anteriormente en Maccarrone *et ál.* 2003 J. Neurochem. 85:1018 y Visanji *et ál.* 2009 J Pharm Exp. No 328: 276. Un único sensor que contiene una lente semiesférica (Guardall, Mississauga, ON, Canadá) se monta 1.5 m por encima de la parte superior de cada jaula de observación. El sensor se coloca de modo que el movimiento se detecta a lo largo de la totalidad de la caja debajo. La señal se alimenta a través de una entrada RS-232 a una computadora. Se utiliza el software Proprietary Motion Detector (Investigación Electrónica, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canadá) que se muestra dentro de Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los conteos de actividad se registran en períodos de 1 minuto para las 6 horas de duración del experimento y se acumulan durante el período pico de la dosis de 2-4 horas.

La evaluación de la hiperactividad del tití se realiza además a través del tiempo mediante la cuantificación de la actividad promedio de conteos por minuto en los mismos animales obtenida antes de la administración de MPTP (es decir, en el estado normal). Se calcula la actividad durante el mismo período de 2-4 horas y se utiliza para identificar minutos de alta actividad (un minuto en el que la actividad estaba por encima del promedio por minuto del animal antes de MPTP). Los conteos con alta actividad (conteos totales obtenidos en minutos de alta actividad) se acumulan. El tiempo de alta actividad (el número de minutos de alta

actividad) se calcula también.

Ejemplo 15: Efecto de los inhibidores de FAAH en la hipersensibilidad visceral inducida por cortagine en ratas

El modelo en roedores de hipersensibilidad visceral inducida por cortagine se desarrolló para investigar el efecto de compuestos sobre dolor visceral. Para este experimento, ratas macho Sprague Dawley (SD) (250-275 g, Harlan Labs, Indianapolis, IN) se mantienen en condiciones estándar de humedad y temperatura, y un ciclo luz/oscuridad de 12 horas (se encienden las luces a las 6.00 a.m.). Los animales se pueden alojar en grupos y tienen acceso a alimento *ad libitum*. Antes del comienzo de los estudios, los animales se aclimatan al manejo y administración de los tratamientos alimentación oral por jeringa e inyección subcutánea). Al final de los experimentos, los animales se sacrifican por inhalación de gas CO_2 seguido por toracotomía o anestesia con isoflurano seguido por decapitación con protocolos apropiados aprobados para animales.

A. Modelo de roedores

En el día de los experimentos, se inyecta cortagine (10 µg/kg, 0.8 ml/kg en DMSO/cremofor/solución salina isotónica (1:1:8 v:v:v)) por vía intraperitoneal (IP) a las ratas. Cortagine, un agonista selectivo del receptor del factor de liberación de corticotropina 1 (CRF_1), preparado como se describió previamente (Rivier *et ál.*2007 J. Med. Chem. 50:1668), se puede almacenar en forma de polvo a -80°C y

prepararse en agua estéril (12.5 µg/ml) inmediatamente antes de su uso. Previamente se demostró que esta dosis establece un aumento significativo en la defecación, la inducción de diarrea y un aumento de la motilidad del colon, la permeabilidad y el dolor visceral en ratas. (Larauche *et ál.*2009, Am. J .Physiol. Gastrointest. Liver Physiol 297: G215)

B. Compuestos de prueba

Los inhibidores de la FAAH se pueden formular como suspensiones en DMSO/cremofor/solución salina isotónica (1:1:8 v:v:v). Las concentraciones de las suspensiones de compuestos inhibidores de FAAH pueden ser de 6 mg/ml para la dosis de 30 mg/kg, 2 mg/ml para la dosis de 10 mg/kg, o 1.5 mg/ml para la dosis de 3 mg/kg. El tratamiento con el vehículo se puede administrar a ratas por vía *per os* (PO) a dosis-volumen de 5 ml/kg. El tratamiento inhibidor de FAAH se puede administrar a ratas por vía subcutánea (SC) a un volumen de dosis de 2 ml/kg. El vehículo de la vía PO fue DMSO/cremofor/solución salina isotónica (1:1:8 v:v:v). Los agentes de prueba se pueden administrar a ratas no atadas que están sujetas manualmente. El régimen de administración de inhibidores de FAAH puede implicar una entrega (PO o SC) que se realiza 120 minutos antes de la inyección IP de cortagine.

C. Medición del dolor visceral

El dolor visceral se determina mediante un sistema transductor de presión

no invasivo al que se hace referencia como "globo sensor", como se describió previamente (Larauche *et ál.*2009 supra; Ness *et ál.*1988 Brain Res. 450:153). Ratas adultas no atadas SD, un "globo sensor" de 4-5 cm lubricado con lubricante quirúrgico (Surgilube, Fougera, Melville) se inserta dentro de la zona anal bajo anestesia con isoflurano breve. El "globo sensor" se puede colocar de tal manera que su extremo distal está 1 cm próximo al orificio anal y se asegura en su lugar al fijar el globo a la cola con cinta adhesiva. Las ratas se colocan individualmente en la jaula de Boolman y se les permite recuperarse de la anestesia y la habituación. El procedimiento colorrectal se puede realizar mediante el baróstato doble Distender Serie Ilir (G&J Electronics Inc, Toronto, Ontario). El protocolo de distensión colorrectal ("CRD") consiste en 2 CRD a 60 mmHg para desplegar el globo seguidos por 2 series de CRD a 10, 20, 40 y 60 mmHg, 20 s de duración, 4 minutos de intervalo entre estímulos. La presión intraluminal del colon (ICP) se puede registrar durante 20 s antes, durante y después de la terminación de la CRD. El AUC de ICP durante la CRD sobre ICP no distendido (antes de ERC) se puede registrar como el VRM (respuesta visceromotora, ver Larauche *et ál.*2009 supra). Para examinar la relación presión-respuesta y ajustar la variación de señal entre individuos, las amplitudes ICP se pueden normalizar como porcentaje de la respuesta VRM a la más alta (60 mmHg) en el 1er set de ERC para cada rata. VRM para el 1er conjunto de CRD antes del tratamiento representa VRM base a diferentes presiones de distensión y se promedia para cada grupo de ratas. Las ratas también se pueden observar a simple vista para identificar cualquier otra respuesta conductual.

D. Protocolo experimental

Todos los experimentos se pueden realizar en ratas machos SD no atadas conscientes y en el mismo momento en la mañana para evitar las variaciones circadianas que pueden influir en los resultados experimentales.

Las ratas se habitúan a una sonda nasogástrica (una vez/día) y a las jaulas de Bollman (4 h/día) durante 3 días consecutivos antes del tratamiento. Se colocan en una habitación tranquila para ratas 48 horas antes del día de experimentación y no son perturbadas fuera de las sesiones de entrenamiento/sonda. En el día del experimento, a las 6:30 am, los animales se pueden equipar con globos de distensión y se colocan en jaulas Bollman antes de llevarse a la sala experimental donde se dejan 20 minutos para recuperarse de la anestesia. Al final del período de 20 minutos de recuperación, se lleva a cabo un CRD de referencia (CRD #1) de 40 minutos a 10, 20, 40, 60 mmHg y se evalúa la respuesta visceromotora (VMR). Inmediatamente después de terminar la primera CRD, las ratas reciben una sonda nasogástrica del vehículo (DMSO/cremofor/solución salina isotónica (1:1:8 v:v:v), 1.5 ml) o inhibidores de FAAH en vehículo. Dos horas después, se puede inyectar cortagine (10µg/kg en vehículo, IP). Quince minutos después de la inyección de cortagine, se puede realizar un segundo CRD (CRD#2) de 40 minutos. Al final de la distensión, los globos se retiran antes de colocar las ratas de nuevo en sus jaulas (~ 15 minutos).

Se espera que las ratas SD a las que se inyectó IP cortagine

experimenten una hipersensibilidad visceral a la distensión del colon y dolor visceral que se demuestran a través de mayores respuestas por encima de la referencia. Los inhibidores de FAAH eficaces prevendrían o reducirían la hipersensibilidad visceral inducida por la inyección IP de cortagine.

Ejemplo 16: Reducción de rascado en un modelo de ratón de respuesta alérgica aguda

Es posible evaluar los efectos de los compuestos divulgados sobre el prurito (picazón) con un modelo de ratón de respuesta alérgica aguda (Sugimoto *et ál.* 1998 Eur J Pharmacol. 351: 1-5; Schlosburg *et ál*. 2009 J Pharmacol Exp Ther. 329:314). Se trataron previamente grupos de ratones (por ejemplo, cepa C57Bl6/J de alrededor de 20-25 g de peso) con dosis seleccionadas del compuesto evaluado o un agente de control de vehículo administrado por una vía adecuada (por ejemplo, en forma oral, intraperitoneal o intravenosa). Luego se inyecta el compuesto 48/80 (un compuesto de degranulación de mastocitos) a cada ratón en la nuca, en el punto más dorsal de la espalda justo bajo la cabeza, para ocasionar un comportamiento de rascado de corto plazo en el área afectada. Entonces, se registra y se analiza el comportamiento. Se monitorea la respuesta de rascado como rascado con la pata trasera del sitio de inyección y el área circundante. También puede monitorearse la inactividad. Se contabiliza la cantidad total de segundos de un comportamiento específico (por ejemplo, rascado con la pata trasera) durante un período total de observación, y se calculan el promedio y el error estándar del promedio para cada grupo. Las diferencias entre los

promedios pueden ser analizadas mediante una prueba estadística adecuada (por ejemplo, análisis de varianza o pruebas t de muestras apareadas).

Ejemplo 17: Reducción de comportamiento ansioso en la prueba con ratones de enterramiento de bolitas

La prueba con ratones de enterramiento de bolitas puede ser utilizada para evaluar los efectos de los compuestos descritos en la presente sobre comportamiento compulsivo, ansioso, y se considera un modelo de trastorno obsesivo compulsivo (Deacon 2006 Nat Protoc. 1: 122; Kinsey *et ál*. 2011 Pharmacol Biochem Behav. 98: 21). Se trataron previamente grupos de ratones (por ejemplo, cepa C57Bl6/J de alrededor de 20-25 g de peso) con dosis seleccionadas del compuesto evaluado o un agente de control de vehículo administrado por una vía adecuada (por ejemplo, en forma oral, intraperitoneal o intravenosa). Para evaluar el comportamiento de enterramiento de bolitas, se colocó cada ratón en una jaula con un lecho de alrededor de 5 cm de profundidad en el que se colocaron aproximadamente 20 bolitas (de aproximadamente 10 mm de diámetro) en forma de cuadrícula a lo largo de su superficie. Luego de un tiempo adecuado (por ejemplo, 20 minutos) se retira con cuidado el ratón de la jaula y se determina la cantidad de bolitas enterradas. Se calcula el promedio y el error estándar del promedio para cada grupo de ratones. Las diferencias entre los promedios pueden ser analizadas mediante una prueba estadística adecuada (por ejemplo, análisis de varianza o pruebas t de muestras apareadas).

Ejemplo 18: Reducción de hipersensibilidad de la vejiga en un modelo de rata de vejiga hiperactiva

Es posible evaluar el efecto de los compuestos divulgados sobre la hiperactividad de la vejiga mediante el modelo de hipersensibilidad de vejiga inducida con ácido acético en la rata. Se trataron previamente grupos de ratas hembra (por ejemplo, ratas Sprague-Dawley de alrededor de 200-250 g de peso) con dosis seleccionadas del compuesto evaluado o un agente de control de vehículo administrado por una vía adecuada (por ejemplo, en forma oral, intraperitoneal o intravenosa). Se realizan medidas de cistometría en condiciones de anestesia durante la infusión intravesical de solución salina o ácido acético diluido (por ejemplo, a una velocidad de flujo de 0.1 ml/min durante 60 minutos) para inducir micción repetida. Es posible determinar parámetros urológicos como la frecuencia y la amplitud del reflejo de micción a partir de cistometría en el punto de referencia y luego del tratamiento con el compuesto. Se calcula el promedio y el error estándar del promedio para cada grupo. Las diferencias entre los promedios de los grupos pueden ser analizadas mediante una prueba estadística adecuada (por ejemplo, análisis de varianza o pruebas t de muestras apareadas).

OTRAS MODALIDADES

Debe entenderse que si bien la invención ha sido descrita junto con su descripción detallada, la descripción que antecede pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones

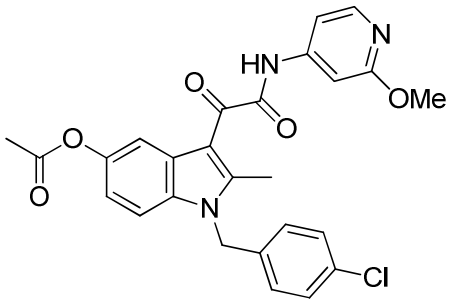
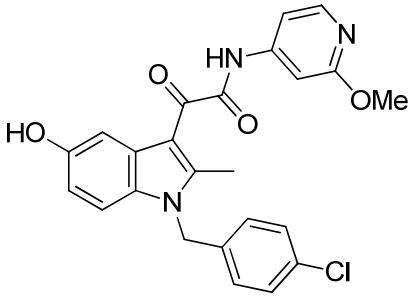
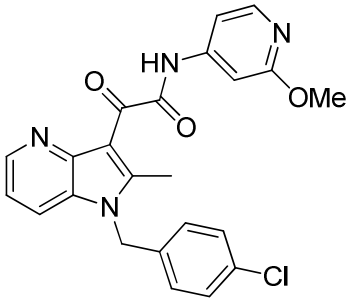
adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

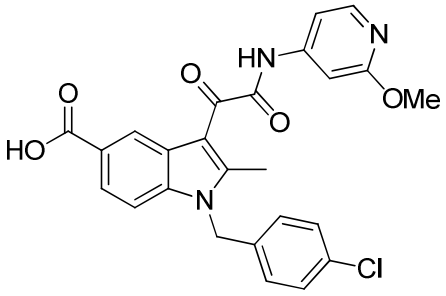
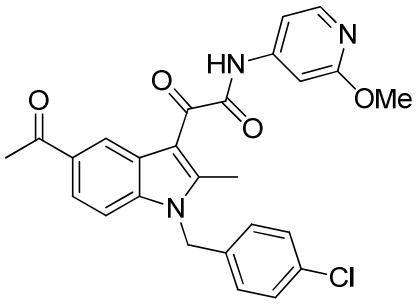
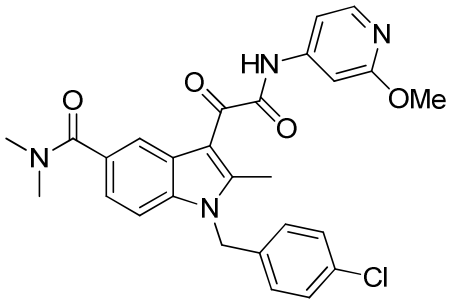
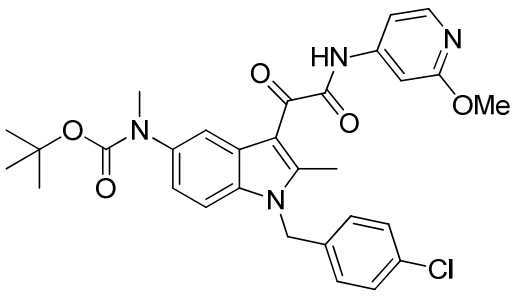
REIVINDICACIONES

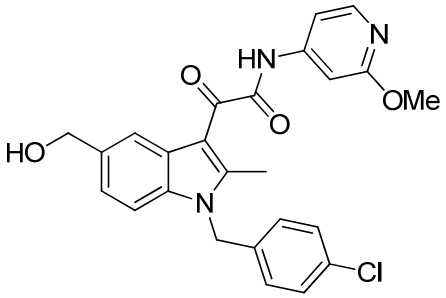
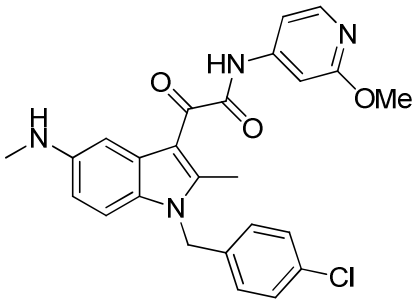
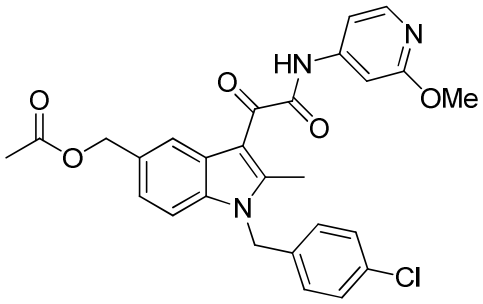
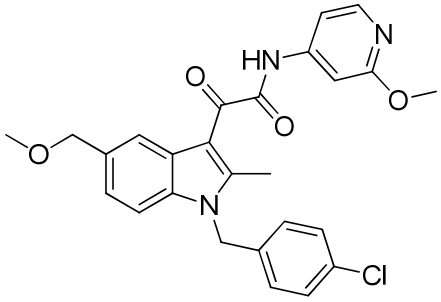
Se reivindica lo siguiente:

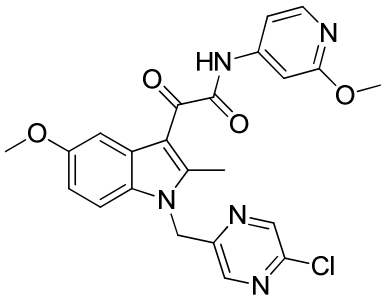
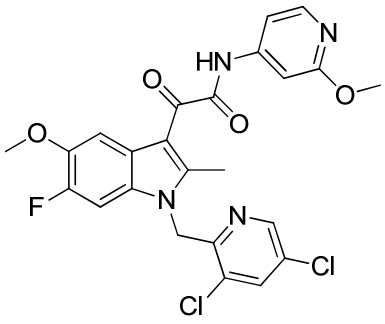
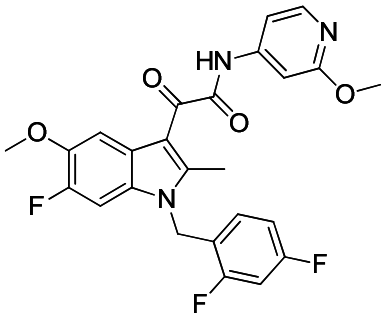
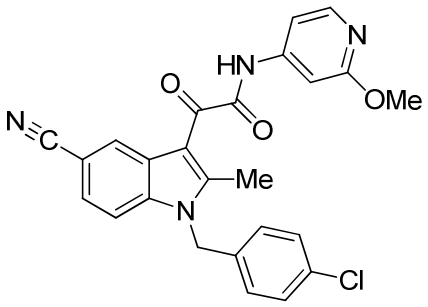
1. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de él;

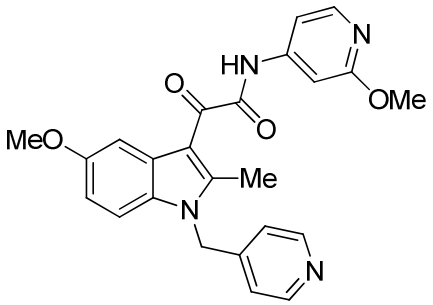
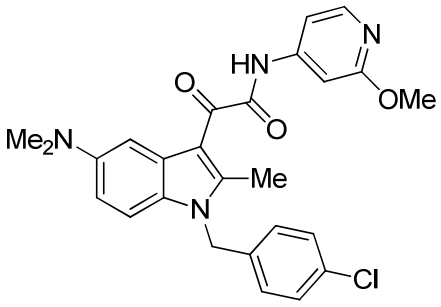
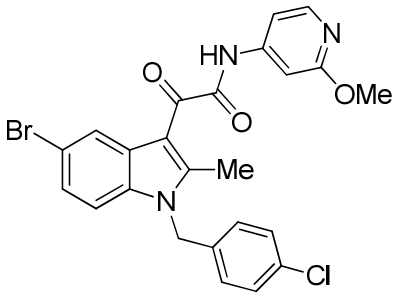
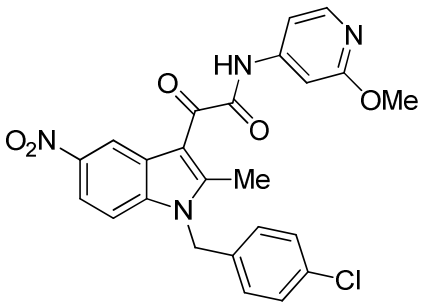
(Tabla 1)

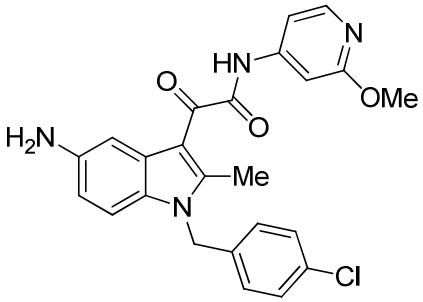
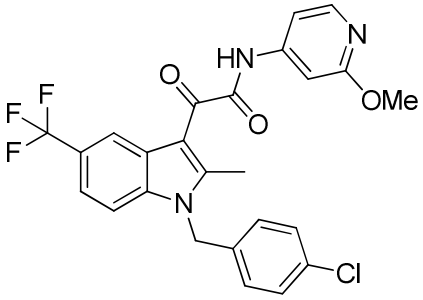
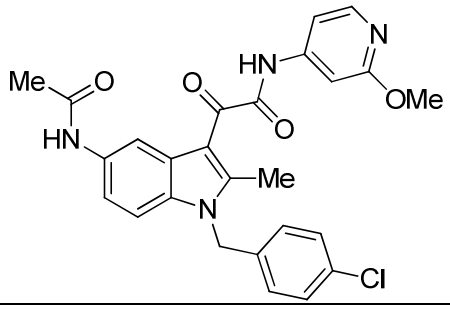
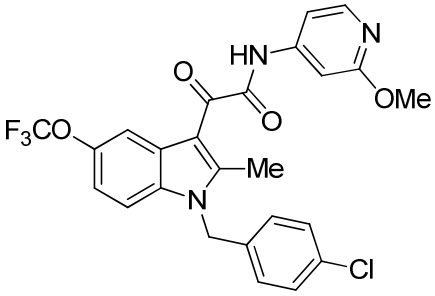
ESTRUCTURA	Número del compuesto
	1
	2
	3

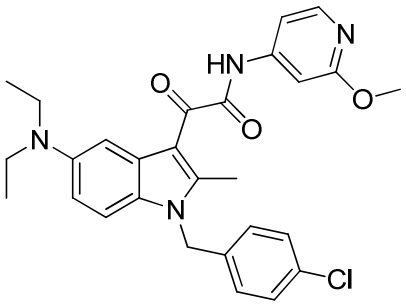
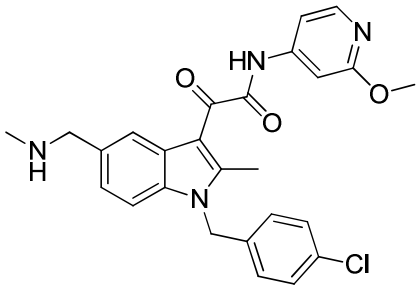
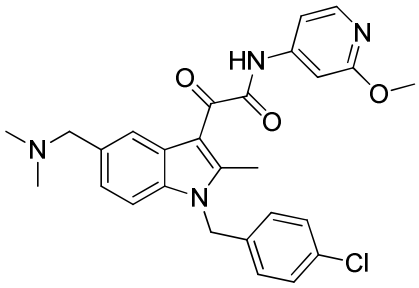
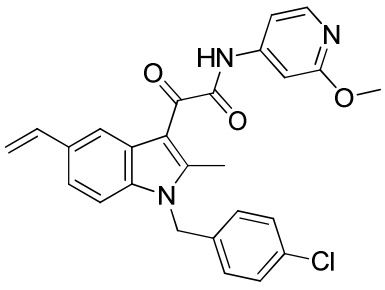
	4
	5
	6
	7

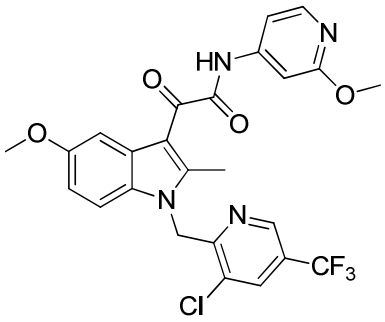
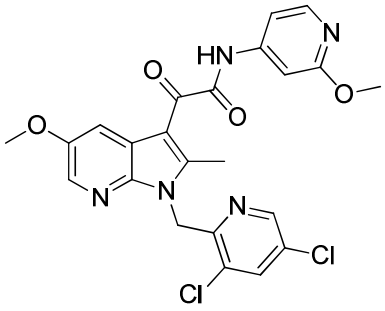
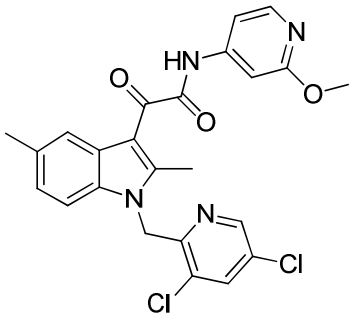
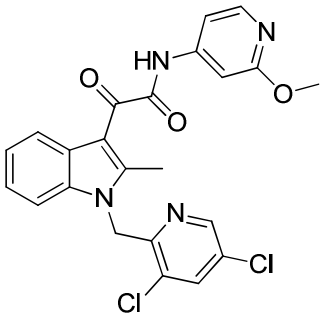
	8
	9
	10
	11

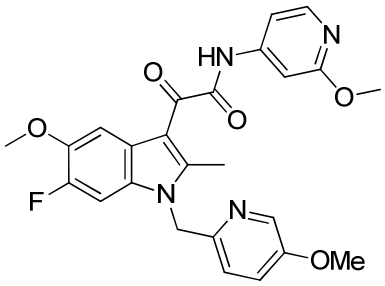
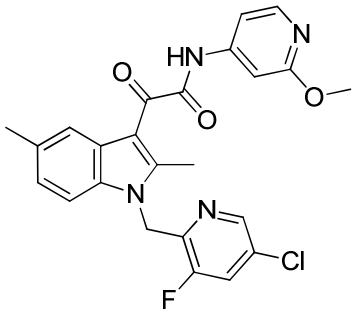
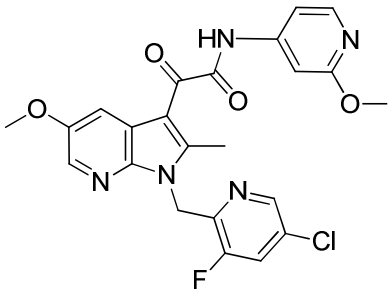
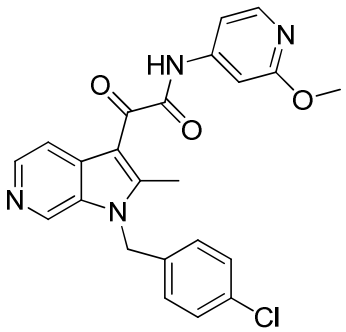
	12
	13
	14
	15

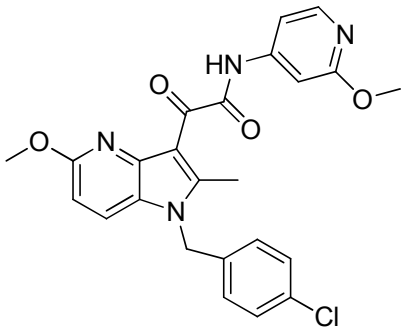
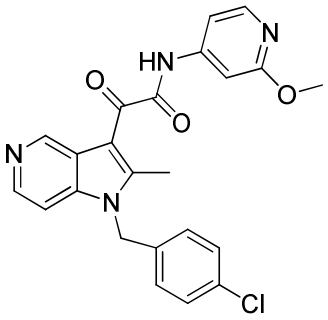
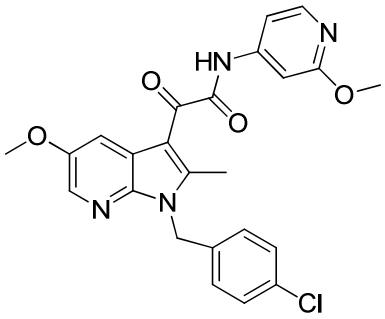
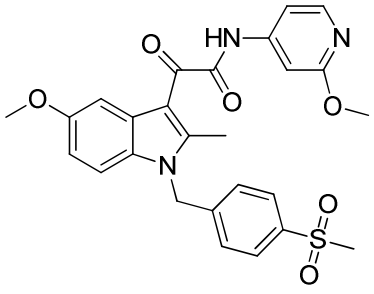
	16
	17
	18
	19

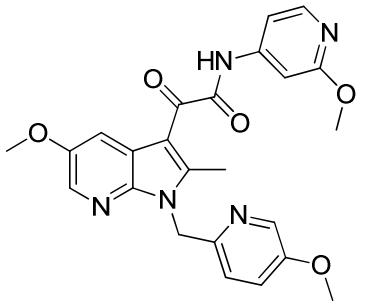
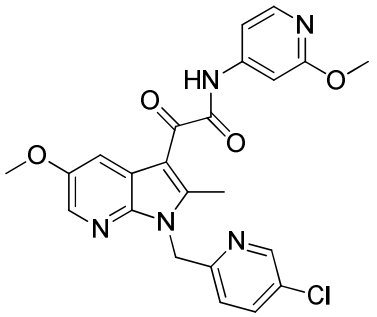
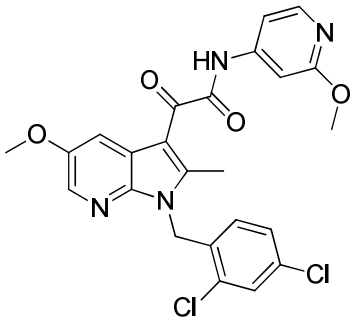
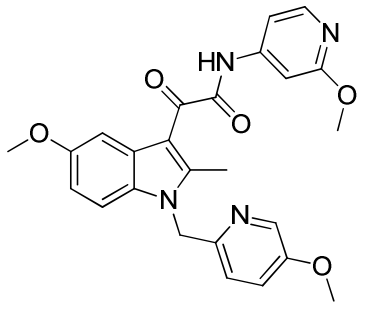
	20
	21
	22
	23

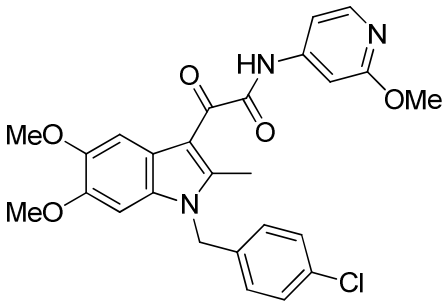
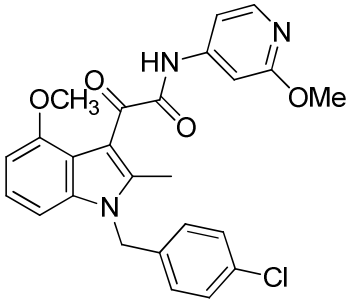
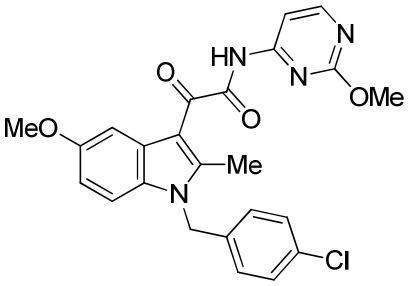
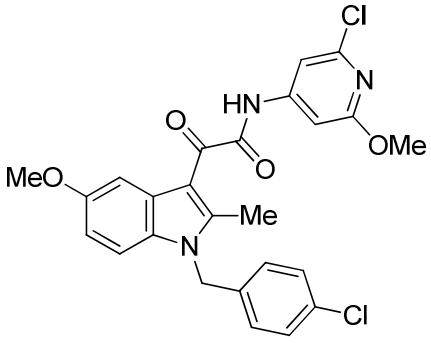
	24
	25
	26
	27

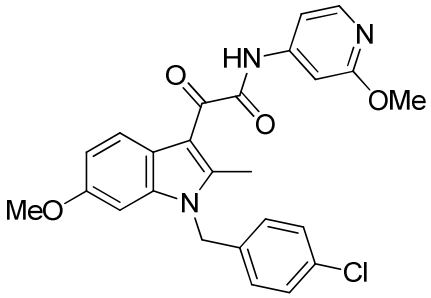
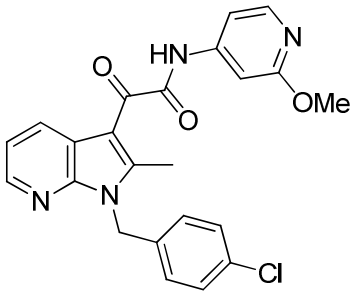
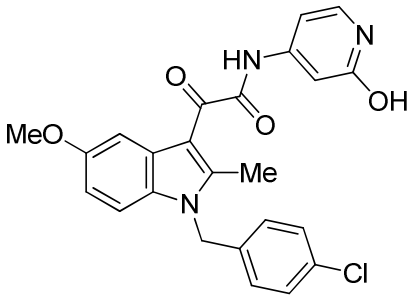
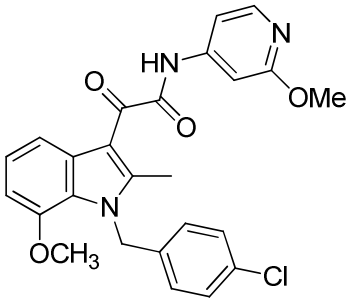
	28
	29
	30
	31

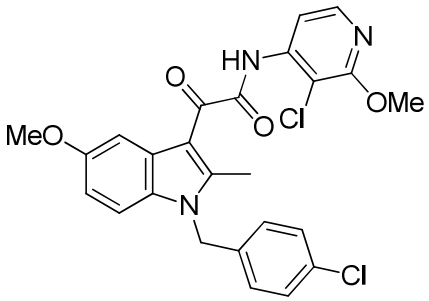
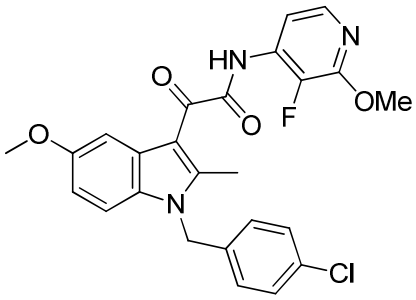
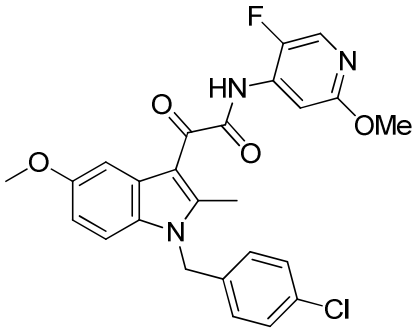
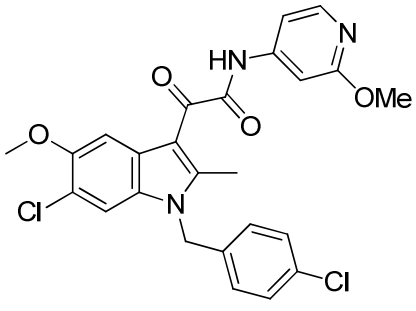
	32
	33
	34
	35

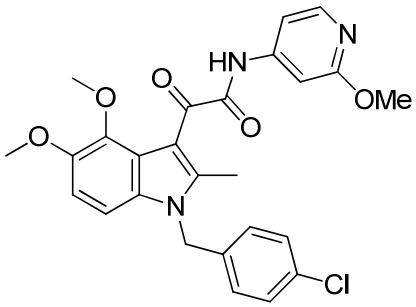
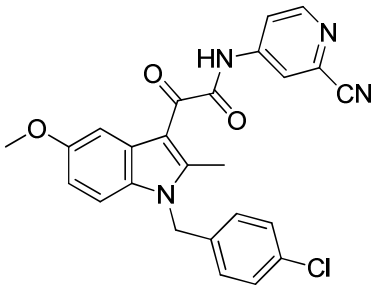
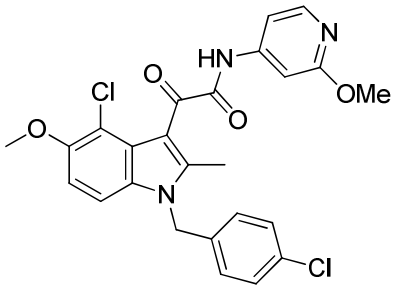
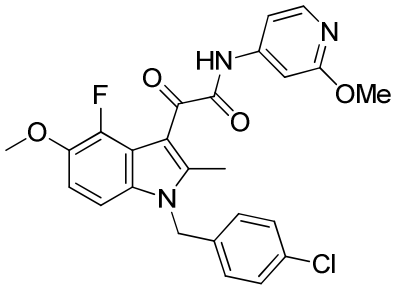
	36
	37
	38
	39

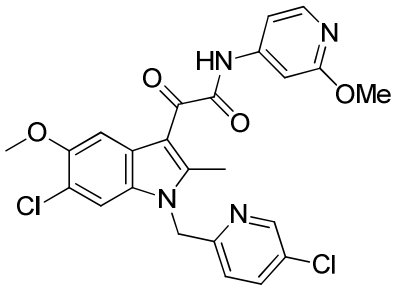
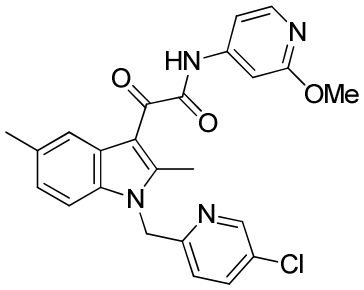
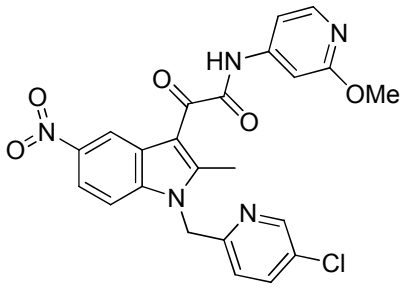
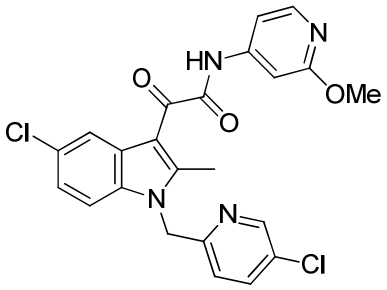
	40
	41
	42
	43

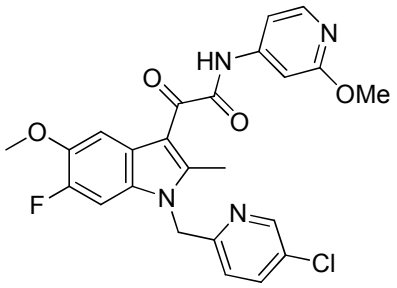
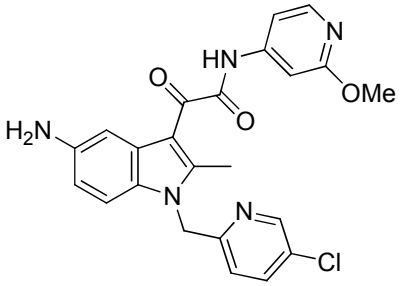
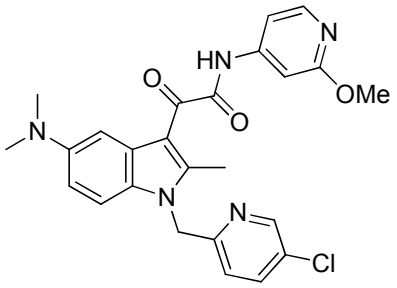
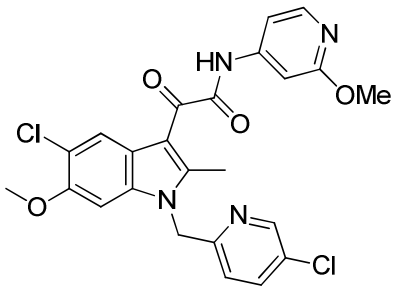
	44
	45
	46
	47

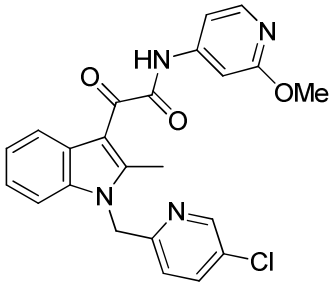
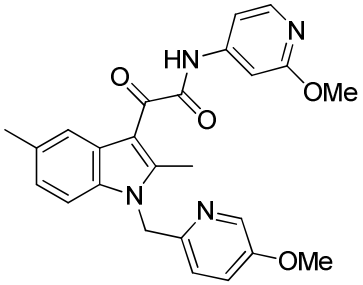
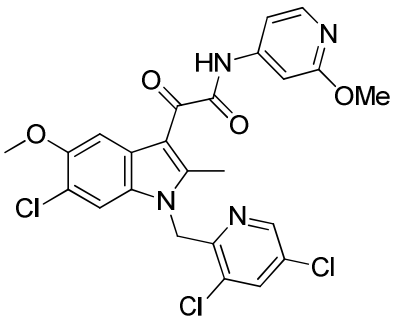
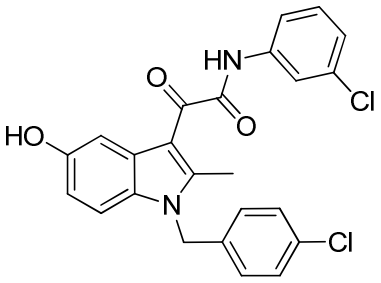
	48
	49
	50
	51

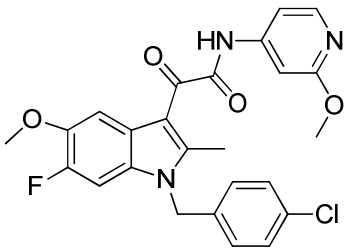
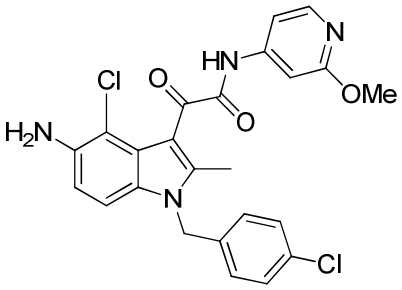
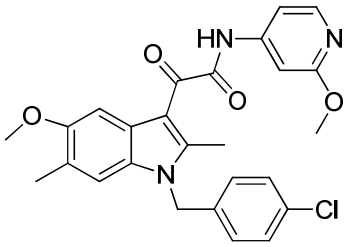
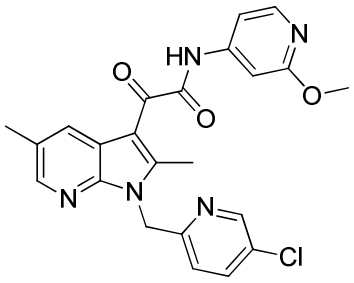
	52
	53
	54
	55

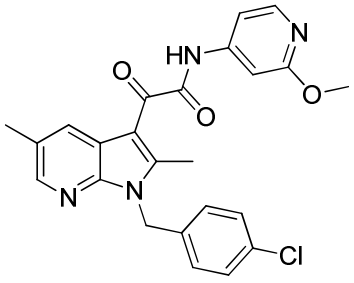
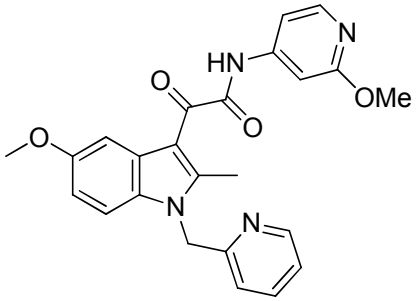
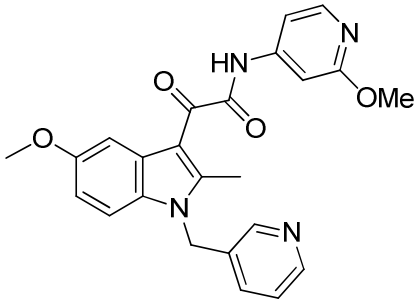
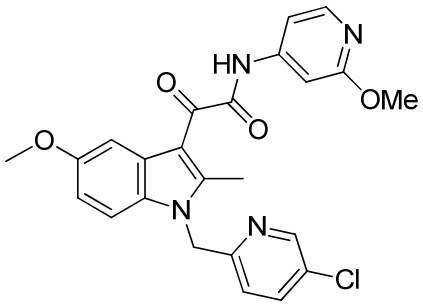
	56
	57
	58
	59

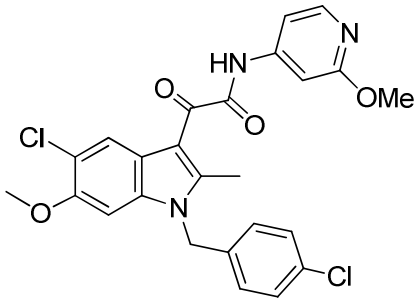
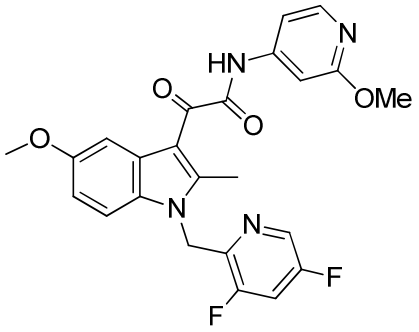
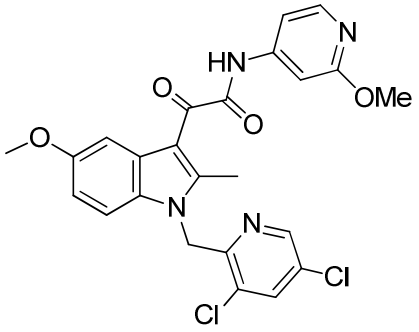
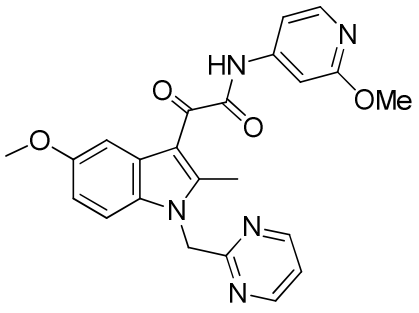
	60
	61
	62
	63

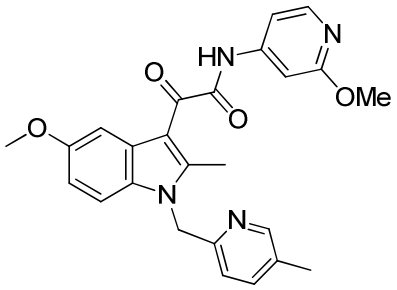
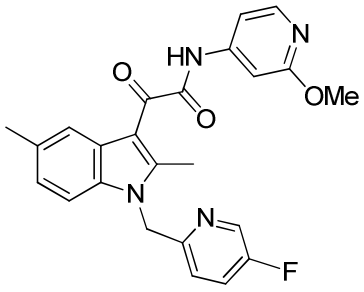
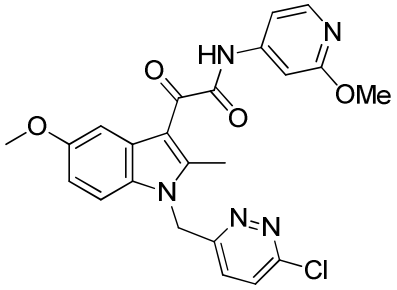
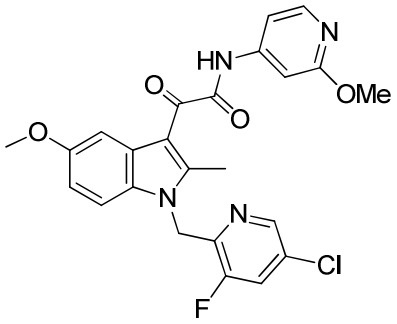
	64
	65
	66
	67

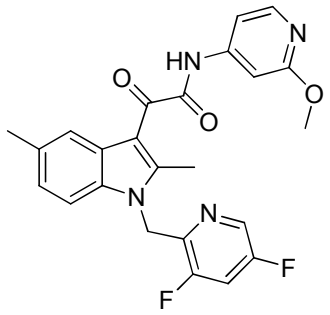
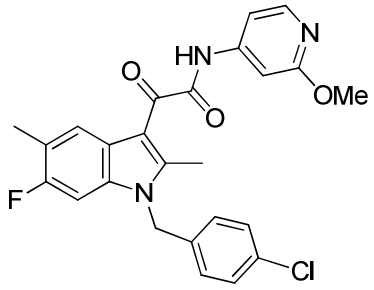
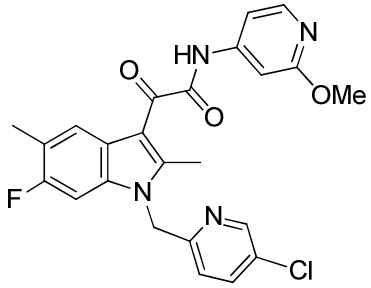
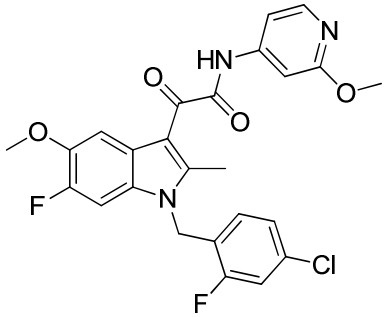
	68
	69
	70
	71

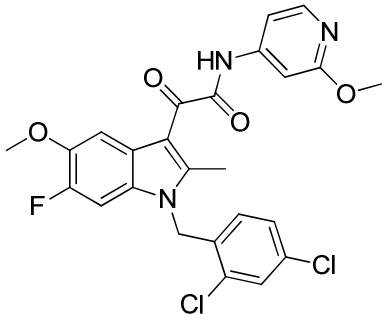
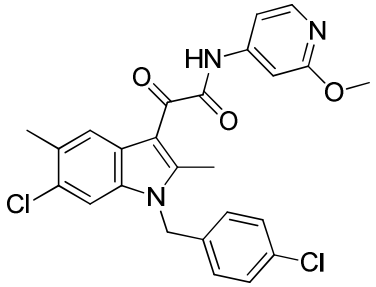
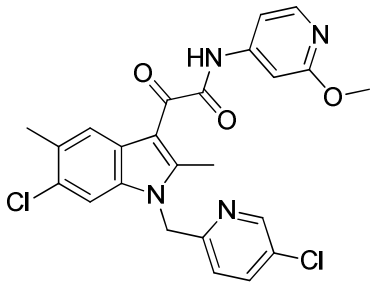
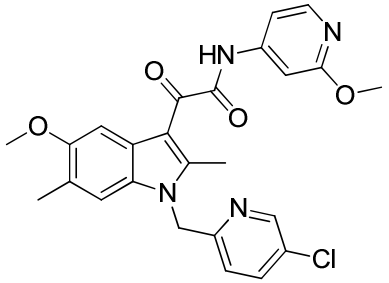
	72
	73
	74
	75

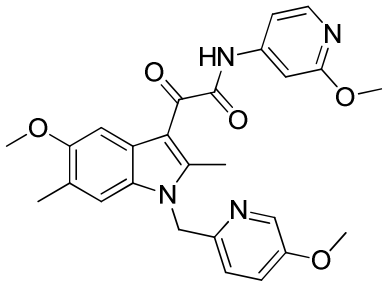
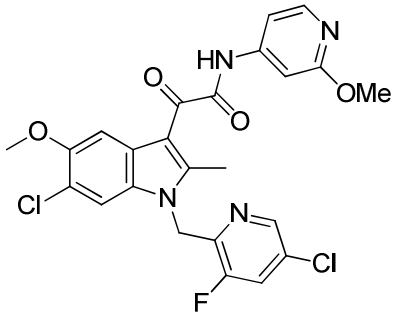
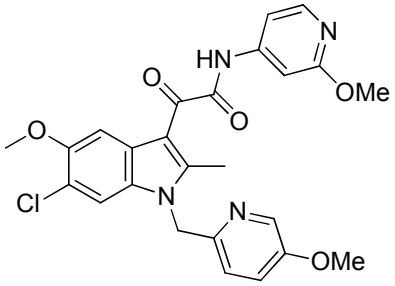
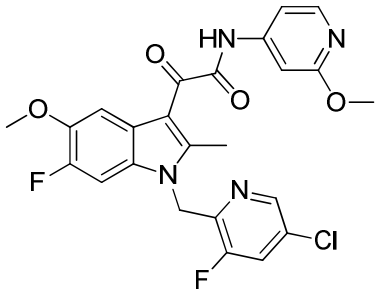
	76
	77
	78
	79

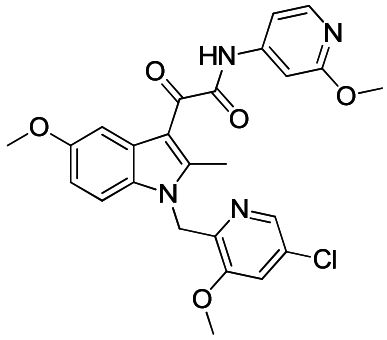
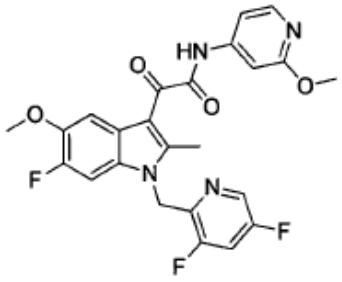
	80
	81
	82
	83

	84
	85
	86
	87

	88
	89
	90
	91

	92
	93
	94
	95

	96
	97
	98
	99

	100
	101

2. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 13, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 75, 77, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 90, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 y 101.

3. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 13, 29, 30, 33, 34, 41, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 75, 79, 81, 82, 85, 87, 88, 90, 94, 95, 97, 99 y 101.

4. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 13, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 64, 69, 70, 75, 77, 79,81, 82, 84, 85, 87, 88, 90, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 y 101.

5. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100.

6. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 29, 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87.

7. Un compuesto de la Tabla 1 seleccionado del grupo que consta de los compuestos de número 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende, además, al menos un agente terapéutico adicional.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consta de analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de receptores cannabinoides, agonistas de receptores opiáceos, agentes antiinfecciosos, bloqueadores de los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio tipo N, anestésicos locales, agonistas y antagonistas VR1, agentes usados para las

migrañas, agentes tópicos que se usan en el tratamiento del prurito localizado, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de receptores de nicotina y terapias de reemplazo de nicotina), agentes ADD/ADHD, agentes para tratar el alcoholismo, tales como los antagonistas opiáceos, agentes para reducir los síntomas de abstinencia de alcohol tales como benzodiacepinas y bloqueadores beta, agentes antihipertensivos tales como inhibidores ACE y bloqueadores de receptores de angiotensina II, inhibidores de renina, vasodilatadores, agentes usados para tratar glaucoma, tales como mióticos de acción directa (agonistas colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de colinesterasa) o inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas adrenérgicos selectivos, diuréticos osmóticos, antidepresivos tales como ISRS, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, agentes potenciadores cognitivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antieméticos (por ejemplo, antagonistas 5HT3), agentes neuroprotectores, agentes neuroprotectores actualmente en investigación, medicamentos antipsicóticos, agentes que se usan para la esclerosis múltiple, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), modificadores de la respuesta biológica (BRM), inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de COX-1, inmunosupresores, inhibidores de PDE4, corticosteroides, antagonistas de los receptores H1 de histaminas, antagonistas de los receptores H2 de histaminas, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipoxigenoasa, agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina, antagonistas de los receptores P2X3, agonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, moduladores de los

canales de potasio, moduladores de GABA, agentes anticancerígenos tales como inhibidores de tirosina quinasa, fármacos antihiperlipidémicos, agentes supresores del apetito, medicamentos antidiabéticos tales como insulina, agentes GI (gastrointestinales) y moduladores serotoninérgico y noradrenérgico.

11. Un método para el tratamiento o prevención del dolor que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el dolor es dolor crónico, dolor agudo, dolor perioperatorio (por ejemplo, asociado con la cirugía), dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado con cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral), dolor visceral, dolor abdominal, malestar abdominal, dolor pélvico, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor de cabeza, dolor asociado a tos, dolor neuropático, dolor de desaferentización, dolor nociceptivo crónico, dolor en los dientes (como odontalgia), dolor de huesos, dolor en las articulaciones, dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular, fibromialgia), dolor asociado con fibromialgia, dolor de parto, dolor asociado a lesiones, dolor resultante de traumatismos, dolor resultante de alergias, dolor resultante de dermatitis, dolor resultante de inmunodeficiencia, dolor resultante de la enfermedad de Hodgkin, dolor resultante de miastenia grave, dolor resultante del síndrome nefrótico, dolor resultante de esclerodermia, dolor

resultante de tiroiditis, dolor mediado por las vía central y periférica, dolor asociado a lesiones o a la edad, dolores menstruales, dolor neurogénico, dolor por dismenorrea, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable) y dolor asociado con lesiones, quemaduras.

13. Un método para el tratamiento o prevención de trastornos autoinmunes que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consta de alopecia areata (también conocida como esclerosis sistémica (SS)), amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, espondilartritis anquilosante, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, enfermedad autoinmune de Addison, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), síndrome autoinmune linfoproliferativo (ALPS), trombocitopenia púrpura autoinmune (ATP), enfermedad de Behcet, miocardiopatía, esprue celíaca, dermatitis herpetiforme, síndrome de fatiga crónica (CFIDS), polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (CIPD), penfigoide cicatricial, enfermedad de crioaglutininas,

enfermedades del tejido conectivo, síndrome CREST, enfermedad de Crohn, enfermedad de Degos, dermatomiositis juvenil, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, enfermedad injerto contra huésped, rechazo del trasplante, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia púrpura idiopática (ITP), nefropatía IgA, diabetes mellitus insulinodependiente, artritis crónica juvenil (enfermedad de Still), artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, esclerosis múltiple, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriática, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva (PSS), síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, colitis ulcerativa, espondiloartritis indiferenciada, uveítis, vitiligo y granulomatosis de Wegener.

15. Un método para el tratamiento o prevención de estados o indicaciones de enfermedad que se acompañan por procesos inflamatorios que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde estados o indicaciones de enfermedad acompañados de procesos inflamatorios se seleccionan del grupo que consta de:

enfermedades pulmonares tales como asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfisema, síndrome de afección respiratoria del adulto (ARDS), enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma que incluye asma alérgica (atópica o no atópica), así como broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación viral o bacteriana del asma, otras asmas no alérgicas y "síndrome del lactante sibilante", neumoconiosis, que incluye la aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;

enfermedades reumáticas, enfermedades autoinmunes, enfermedades musculoesqueléticas tales como todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente la artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática, artritis reactiva, enfermedades reumáticas de tejidos blandos, enfermedades inflamatorias de los tejidos blandos de otros orígenes, síntomas de la artritis en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis), tendinitis, bursitis, osteoartritis, artritis traumática, gota (artritis metabólica), colagenosis de cualquier origen (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still, síndrome Felty), osteoporosis y otras enfermedades de resorción ósea;

enfermedades alérgicas, que incluyen todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedad parasitaria infecciosa, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, derivados de la sangre, agentes de contraste, etc., reacción anafiláctica (anafilaxia), urticaria, edema angioneurótico, hipersensibilidad retardada o inmediata, y dermatitis por contacto;

enfermedades vasculares tales como panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, periarteritis nodosa, la arteritis temporal, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes, ateroesclerosis, daño por reperfusión, isquemia del miocardio, trombosis y eritema nudoso;

enfermedades dermatológicas tales como dermatitis, psoriasis, quemaduras solares, quemaduras y eczema;

enfermedades renales, urinarias y del páncreas tales como síndrome nefrótico y todo tipo de nefritis (tal como la glomerulonefritis), pancreatitis, hiperreflexia de la vejiga a continuación de una inflamación de la vejiga, incontinencia urinaria o inflamación de la vesícula, urgencia uresestesia, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, cistitis intersticial y o prostatitis crónica;

enfermedades hepáticas tales como desintegración aguda de las células del hígado, hepatitis aguda de diferentes orígenes (tales como viral, tóxica, inducida por fármacos) y la hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente

intermitente, fibrosis hepática asociada con daño hepático o enfermedad, que incluye las fibrosis provocadas o exacerbadas por cirrosis hepática alcohólica, hepatitis viral crónica, esteatohepatitis no alcohólica y cáncer de hígado primario;

enfermedades gastrointestinales tales como úlceras, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerativa, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, íleo, esofagitis, úlcera inducida por AINE, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico;

enfermedades neurodegenerativas tales como neurodegeneración luego de un infarto, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, isquemia cerebral, convulsiones, lesiones de la médula espinal, neurodegeneración asociada a esclerosis múltiple o similares, neuroprotección y neurogénesis;

enfermedades de los ojos tal como la queratitis alérgica, uveítis o iritis, conjuntivitis, blefaritis, neuritis del nervio óptico, coroiditis, glaucoma y oftalmia simpática;

enfermedades del área del oído, la nariz y la garganta (ENT) tales como tinnitus, rinitis alérgica, fiebre del heno, gingivitis, otitis externa, provocadas por eczema de contacto, infección y otitis media;

enfermedades progresivas del sistema nervioso central o neurológicas

tales como edema cerebral, en particular el edema cerebral relacionado con tumores, esclerosis múltiple, espasticidad asociada a esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda, meningitis, lesión medular aguda, traumatismo, trastornos cognitivos tales como demencia, en particular demencia degenerativa (que incluye demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, corea de Huntington, enfermedad de Pick, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia vascular, que incluye demencia por infartos múltiples, demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal, infecciones, afecciones relacionadas tal como infección por VIH, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave, accidente cerebrovascular, varias formas de convulsiones (tal como espasmos con cabeceo) e hiperactividad, disquinesias;

enfermedades de la sangre tales como anemia hemolítica adquirida, anemia aplásica y trombocitopenia idiopática;

enfermedades tumorales tales como leucemia linfática aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, linfogranulomatosis, linfosarcoma, tumores sólidos malignos, pólipos colorrectales y metástasis extensas, otros trastornos proliferativos tales como retinopatía diabética y angiogénesis tumoral (por ejemplo, degeneración macular húmeda);

enfermedades endócrinas tales como oftalmopatía endócrina, orbitopatía endócrina, crisis tirotóxica, tiroiditis de Quervain, tiroiditis de Hashimoto,

enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis granulomatosa, tiroiditis linfomatosa, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, diabetes tipo I (tal como la diabetes insulina-dependiente); trasplantes de órganos y tejidos, y enfermedades de injerto contra huésped;

estados graves de choque tal como choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS);

enfermedades infecciosas parasitarias virales o bacterianas~~,~~ por ejemplo, SIDA y meningitis; y

varias otras estados de enfermedad o afecciones que incluyen, restenosis posterior a angioplastia coronaria transluminal percutánea, dolor agudo y crónico, ateroesclerosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, lesiones térmicas, daño multiorgánico secundario por traumatismo, enterocolitis necrosante y síndromes asociados con la hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, sarcoidosis, gingivitis, pirexia, edema como resultado de traumatismo asociado con quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral y angioedema, y diabetes tales como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia postcapilar y síntomas de diabetes asociados a insulitis (por ejemplo, la hiperglicemia, diuresis, proteinuria y aumento de nitritos, y la excreción urinaria de calicreína).

17. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno o

enfermedad gastrointestinal que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

18. El método de la reivindicación 17, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consta de trastornos gastrointestinales funcionales, úlceras, enfermedades inflamatorias intestinales (IBD), enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, diarrea, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, íleo, dispepsia funcional, diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

19. Un método para el tratamiento o prevención de prurito, que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el prurito es prurito cutáneo, prurito neuropático, prurito neurogénico o prurito psicogénico.

21. Un método para el tratamiento o prevención de un síndrome, trastorno, enfermedad relacionada con el abuso de sustancias o síntoma de abstinencia que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el síndrome, trastorno, enfermedad relacionada con el abuso de sustancias o síntoma de abstinencia se selecciona del grupo que consta de abuso de fármacos y abstinencia de fármacos, en donde las sustancias incluyen alcohol, anfetaminas, sustancias similares a las anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opioides, nicotina (y/o productos del tabaco), heroína, barbitúricos, fenciclidina (o compuestos similares a la fenciclidina), hipnóticos-sedantes, benzodiazepinas o combinaciones de cualquiera de los anteriores; y el síntoma de abstinencia incluye ansiedad por el tabaco o dependencia, adicción o abstinencia de la nicotina.

23. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno psiquiátrico que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consta de depresiones (que incluyen trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores individuales o recurrentes, (por ejemplo, con o sin rasgos psicóticos, rasgos catatónicos y/o rasgos melancólicos), con inicio en el posparto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos (por ejemplo, con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas), depresión neurótica y fobia social, demencia acompañada de depresión, depresión asociada a la fibromialgia, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales y/o trastornos cognitivos), psicosis maníacodepresiva, trastornos bipolares, estados psicóticos extremos tales como manía, esquizofrenia y oscilaciones excesivas del estado de ánimo donde se desea la estabilización del comportamiento, trastorno por estrés postraumático, trastornos de pánico, trastornos compulsivos, trastorno obsesivo compulsivo, estereotípico, autolesivo y conductas repetitivas, tricotilomanía, temblores de origen psiquiátrico tales como discinesia, discinesia asociada a la enfermedad de Parkinson, distonía o espasticidad, distonía o espasticidad asociadas a la esclerosis múltiple, trastornos de la atención tales como ADHD (trastornos de hiperactividad con déficit de atención), hiperactividad, trastornos de hiperactividad, síndrome de piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las piernas, autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada, un trastorno del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, trastorno de compras compulsivas, hipersexualidad), un trastorno compulsivo, un síndrome de disregulación dopaminérgica, agorafobia, así como aquellos estados de comportamiento caracterizado por el aislamiento social.

25. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno neurológico o neurodegenerativo que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el trastorno neurológico o neurodegenerativo se selecciona del grupo que consta de demencia, particularmente demencia degenerativa–que incluyen demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de priones y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y enfermedad de la neurona motora, demencia vascular (que incluye demencia por infartos múltiples), demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal, traumatismo, infecciones y afecciones relacionadas (que incluyen infección por HIV); demencia en la enfermedad de Parkinson, metabolismo, toxinas, anoxia, deficiencia de vitamina, leve deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, particularmente el deterioro de la memoria asociado con la edad; esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia, lesión traumática de la cabeza, lesión cerebral, inflamación del cerebro, lesiones en los ojos, accidente cerebrovascular y neuroinflamación, neurodegeneración o disminución de la actividad cerebral asociada con accidentes cerebrovasculares, paro cardíaco, derivación pulmonar,

lesión traumática del cerebro, hipoxia, hipoglicemia, envenenamiento por gas, intoxicación por fármacos, diabetes mellitus, edema, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, convulsiones o similares.

27. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno ocular que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el trastorno ocular se selecciona del grupo que consta de glaucoma (tal como, tales como glaucoma de presión normal), retinitis por presión intraocular asociada al glaucoma, retinopatías, uveítis, lesión aguda del tejido ocular (por ejemplo conjuntivitis), alta presión intraocular, historia familiar de glaucoma, glaucoma en el ojo contralateral y miopía elevada.

29. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con el apetito que comprende administrar, solo o en terapia combinada, a un paciente que la necesita una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

30. El método de la reivindicación 29, en donde el trastorno relacionado con el apetito se selecciona del grupo que consta de emesis, vómitos y náuseas, problemas de comportamiento con los alimentos, trastornos de la alimentación tales como anorexias, caquexias, condiciones de desgaste, bulimia, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad tales como diabetes tipo II o hiperlipidemia.

31. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno ginecológico que comprende administrar, solo o en combinación, una dosis terapéuticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el trastorno ginecológico es la contracción del útero provocada por hormonas y la contracción muscular inducida por prostanoides tales como parto prematuro, contracciones menstruales, irregularidad menstrual o dismenorrea.

33. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno del sueño que comprende administrar, solo o en combinación, una dosis farmacéuticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

34. El método de la reivindicación 33, en donde trastorno del sueño se selecciona del grupo que consta de insomnio, terrores nocturnos, pesadillas, sueños vívidos, inquietud, bruxismo, sonambulismo, narcolepsia, trastornos de ajuste del ritmo circadiano, trastornos del sueño asociados con trastornos neurológicos o mentales, o con dolor.

35. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno urinario que comprende administrar, solo o en combinación, una dosis farmacéuticamente aceptable de un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

36. El método de la reivindicación 35, en donde el trastorno del sistema urinario se selecciona del grupo que consta de vejiga hiperactiva y cistitis intersticial.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 36, en donde el paciente es un ser humano.

38. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 36, en donde el paciente es un animal de compañía, un animal exótico o un animal de granja, tal como un perro, gato, ratón, rata, hámster, jerbo, cobayo, conejo,

caballo, cerdo y ganado.

39. Un método para inhibir FAAH en una muestra biológica que comprende poner dicha muestra biológica en contacto con un compuesto conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 401/12
(22) Fecha de solicitud: 19-07-13	(71) Solicitante(s): **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/426,362 22-12-10 US 61/446,808 25-02-11 US	(72) Inventor(es): HUDSON, Colleen; BARDEN, Timothy; JIA, James; MERMERIAN, Ara; PENG, Bo; YANG, Jane; YU, Xiang Y.; SPROTT, Kevin y FRETZEN, Angelika.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: *22-12-11* No. de solicitud: ***PCT/US2011/066972***	(87) Publicación internacional Fecha: ***28-06-12*** No. publicación: ***WO 2012/088469 A1***
(54) Titulo: **"INHIBIDORES DE LA FAAH"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente descripción se relaciona con compuestos útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La descripción proporciona, además, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la descripción y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Los compuestos de la invención se describen en la Tabla 1.

Sector: Químico Farmacéutico. Compuestos derivados de indol y azaindol útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

MURRPHY, Kelly, T.
Honigman Miller Schwartz And Cohn LLP
350 East Michigan Avenue, Suite 300
Kalamazoo, MI 49007
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
20 August 2012 (20.08.2012)

Applicant's or agent's file reference
223355/319599

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2011/066972

International filing date *(day/month/year)*
22 December 2011 (22.12.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
FRETZEN, Angelika
7 Avon Street
Somerville, MA 02143
United States of America

State of Nationality: DE | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Gallay Laurence
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY

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/US2011/066972	22.12.2011	22.12.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D471/04 A61K31/404 A61P25/04

Applicant
IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.

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 and 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") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed 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 3 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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Usuelli, Ambrogio Telephone No. +49 89 2399-7366

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

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.

5. Additional comments:

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	1-39
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-39
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-39
	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

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents:

D1: US 2010/197708 A1 (TALLEY JOHN JEFFREY [US] ET AL) 5 August 2010 (2010-08-05)

2- Novelty

D1 does not disclose any of the 101 compounds of claim 1. Accordingly, the requirements of Art. 33.2 PCT are met.

3- Inventive Activity

3.1- The application relates to indoles and azaindoles derivatives useful as inhibitors of the enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH).

D1 discloses compounds presenting the same activity of the compounds of the invention (see [125]).

Accordingly, the technical problem underlying the invention can be defined as the provision of further FAAH inhibitors. The experimental data disclosed form page 185 of the description make it credible that this problem has been solved by the provision of compounds of claim 1.

3.2- D1 discloses a broad class of compounds (see [0018]) and embodiments relating to narrower Markush formulae.

Of particular relevance appears Formula A-4 of page 8, which relates to N-benzyl substituted indole derivatives bearing in position 3 a moiety of formula C(AA')CONH-pyridine, wherein A and A' taken together can form an oxo group (see for instance [0033]) and the pyridine can be substituted in position 2 by a methoxy group (see definition of R15 for instance in [0033]). This formula appears to encompass the majority of present compounds of claim 1.

A person skilled in the art would learn from d1 that the compounds included in the general formulae disclosed therein, such as formula A-4, are potentially useful as FAAH inhibitors.

It appears therefore that selecting some novel compounds included in formula A-4 of d1, and observing that these compounds are FAAH inhibitors, is a way of implementing the teaching of d1 and therefore does not involve any inventive activity.

In view of the above, it is considered that the claims do not meet the requirements of Art. 33.3 PCT.

4- Claims 11-39 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a product for a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

D2: WO 2011/123719 A2 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]; UNITED STATE OF AMERICA SECRETARY O) 6 October 2011 (2011-10-06)

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-27-186

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin

Secretario del Commonwealth

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jessica G. Fothergill
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Massachussets
   cuya comisión expira el: 5 de noviembre de 2015

Certificado

5. en Boston, Massachussetts 6. el 16 de marzo de 2009
7. por el Secretario del Commonwealth
8. No. 1368646
9. Sello/estampilla: Gran Sello del Commonwealth
10. Firma: (ilegible)
    William Francis Galvin
    Secretario del Commonwealth

Poder de Representación Legal, documento escrito en ingles y en español.
Certificado Notarial, documento escrito en ingles y en español.

Jessica G. Fothergill
Notario Público
Commonwealth de Massachussets
Mi Comisión Expira el 5 de noviembre de 2015

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Halley Gilbert
Vice President of Legal Affairs and General Counsel
Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country:* United States of America

This public document

2. *has been signed by:* Jessica G. Fothergill

3. *acting in the capacity of:* Notary Public

4. *bears the seal/stamp of:* the State of Massachusetts
whose commission expires on: November 5, 2015

Certified

5. *at:* Boston, Massachusetts

6. *the:* 16 March, 2009

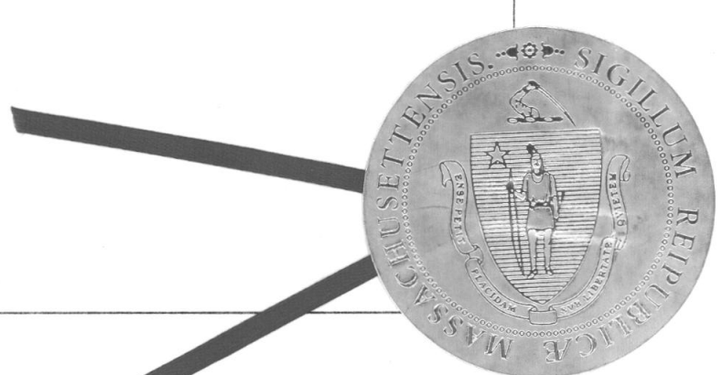
7. *by:* the Secretary of the Commonwealth

8. *No.:* 1368646

9. *Seal/stamp:* *Great Seal of the Commonwealth*

10. *Signature:*

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



prepared by CRaulinaitis

Halley Gilbert
Vice President of Legal Affairs and General Counsel
Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

Los abajo firmados,

Ironwood Pharmaceuticals, Inc (US. Corporation)
(Formely Known as Microbia, Inc.)

con domicilio en

320 Bent Street, Cambridge, MA 02141, US

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (US Corporation)
(formerly known as Microbia, Inc.)

domiciled at

320 Bent Street, Cambridge, MA 02141, US

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Halley Gilbert 2/19/09

Halley Gilbert
Vice President of Legal Affairs and General Counsel
Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Massachusetts {ss
Condado de Middlesex
Hoy 19 de Febrero de 2009, compareció Halley Gilbert. , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vice Presidente de Asuntos Juridicos y Asesor legal General de Ironwood Pharmaceuticals, Inc la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware USA , , domiciliada en la ciudad de cambridge , Condado Middlesex de , Estado de Massachusetts, USA , legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware, , USA. ; 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 en 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 de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en
Estado de Delaware , con fecha octubre 8, 2008 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Massachusetts {ss
County of Middlesex
On this 19 day of February , 2009 , personally came Halley Gilbert , 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 she is the **Vice president of Legal Affairs and General Counsel of Ironwood Pharmaceuticals**, Inc, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of **the State of Delaware**, USA, domiciled at the City of **Cambridge**, County of **Middlesex**, State of **Massachusetts**, **USA**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of **Delaware,USA**; that the 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 purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of delaware , under date of October 8th, 2008 , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Jessica G. Fothergill

JESSICA G. FOTHERGILL
Notary Public
COMMONWEALTH OF MASSACHUSETTS
My Commission Expires
November 5, 2015

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 June 2012 (28.06.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/088469 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/066972

(22) International Filing Date:
22 December 2011 (22.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/426,362 22 December 2010 (22.12.2010) US
61/446,808 25 February 2011 (25.02.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 301 Binney Street, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HUDSON, Colleen** [US/US]; 146 Clifton Street, Apt. 7, Malden, MA 02148 (US). **BARDEN, Timothy, C.** [US/US]; 19 Intervale Road, Salem, MA 01970 (US). **JIA, James** [US/US]; 209 Highland Avenue, Apt. #3, Somerville, MA 02143 (US). **MERMERIAN, Ara** [US/US]; 18 Island Hill Avenue, Unit 212, Melrose, MA 02176 (US). **PENG, Bo** [CN/US]; 282 Gray Street, Arlington, MA 02476 (US). **YANG, Jane** [US/US]; 104 Burroughs Road, Boxborough, MA 01719 (US). **YU, Xiang, Y.** [US/US]; 2 Whispering Way, Acton, MA 01720 (US). **SPROTT, Kevin** [US/US]; 40 Rolling Lane, Needham, MA 02492 (US).

(74) Agents: **MURRPHY, Kelly, T.** et al.; Honigman Miller Schwartz And Cohn LLP, 350 East Michigan Avenue, Suite 300, Kalamazoo, MI 49007 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2012/088469 A1

(54) Title: FAAH INHIBITORS

(57) Abstract: The present disclosure relates to compounds useful as inhibitors of the enzyme Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH). The disclosure also provides pharmaceutically acceptable compositions comprising the compounds of the disclosure and methods of using the compositions in the treatment or prevention of various disorders. Compounds of the invention are described in Table 1.

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.
223355/319599		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2011/066972	22/12/2011	22/12/2010
Applicant		
IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] 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 No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/066972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D403/14 C07D471/04
A61K31/404 A61P25/04
ADD.
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)
C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI 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 2010/197708 A1 (TALLEY JOHN JEFFREY [US] ET AL) 5 August 2010 (2010-08-05) paragraphs [0018], [0022], [0030]	1-39
X,P	WO 2011/123719 A2 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]; UNITED STATE OF AMERICA SECRETARY O) 6 October 2011 (2011-10-06) paragraphs [0003], [0055]	1-39

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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
22 February 2012	29/02/2012

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, Ambrogio

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/066972

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010197708 A1	05-08-2010	AU 2007281747 A1	14-02-2008
		CA 2660704 A1	14-02-2008
		EA 200970190 A1	30-12-2009
		EP 2049520 A2	22-04-2009
		JP 2010517934 A	27-05-2010
		KR 20090054984 A	01-06-2009
		SG 176477 A1	29-12-2011
		US 2010197708 A1	05-08-2010
		WO 2008019357 A2	14-02-2008
WO 2011123719 A2	06-10-2011	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-07-13
(51) Clasificación Internacional: **C07D 401/12**

(71) Solicitante(s): **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): HUDSON, Colleen; BARDEN, Timothy; JIA, James; MERMERIAN, Ara; PENG, Bo; YANG, Jane; YU, Xiang Y.; SPROTT, Kevin y FRETZEN, Angelika.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/426,362	22-12-10	US
	61/446,808	25-02-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/066972***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***28-06-12***
No. Publicación: ***WO 2012/088469 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE LA FAAH**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-
La presente descripción se relaciona con compuestos útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La descripción proporciona, además, composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la descripción y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos. Los compuestos de la invención se describen en la Tabla 1.

Sector: Químico Farmacéutico. Compuestos derivados de indol y azaindol útiles como inhibidores de la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-07-13
(51) Clasificación Internacional: **C07D 401/12**

(71) Solicitante(s): **IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): HUDSON, Colleen; BARDEN, Timothy; JIA, James; MERMERIAN, Ara; PENG, Bo; YANG, Jane; YU, Xiang Y.; SPROTT, Kevin y FRETZEN, Angelika.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/426,362	22-12-10	US
	61/446,808	25-02-11	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 22-12-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/066972***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***28-06-12***
No. publicación: ***WO 2012/088469 A1***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE LA FAAH**