



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Nov
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-54957

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE OREXINA DE DIAZEPAM
SUSTITUIDO

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Mayo de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054957- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:22:18

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTE I/II

Eve: 378 FASE NACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 147

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000091

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/024690

Fecha Noviembre 30, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/069997

Fecha Junio 12, 2008

6

Título (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE OREXINA DE DIAZEPAM
SUSTITUIDO

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14, c07d 413/14, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 491/048, C07D 491/052, C07D 495/04, A61K 31/551, A61P 3/04, A61P 25/20, C07D 403/14

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 1, 2006

Julio 16, 2007

(31) Número de Solicitud

60/872.393

60/959,742

9

Comprobante de pago No. 09- 38,784

Fecha Mayo 27 de 2009

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-055.540

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

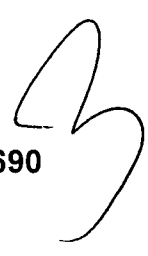
Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/024690



1. Jeffrey M. BERGMAN,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. Michael J. BRESLIN,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

3. Paul J. COLEMAN,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. Christopher D. COX,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. Swati P. MERCER,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

6. Anthony J. ROECKER,
126 East Lincoln Avenue,
Rahway, New Jersey 07065-0907
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054957 - 00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:22:18

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,784

FECHA : MAYO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800015	27/05/2009	4,952,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

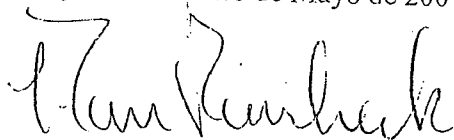
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACIÓN PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE LOS EXCELOS Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR CEDIDO DENTRO A:

27

FIN PRESENTACIÓN PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE LOS EXCELOS Y FIRMA.

ANTE EL NOTARIO D. MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C.

Con C.C. 79376996

PROCESANDO EL CASO Y QUE LA FIRMA DEL

ALBERCA FUE HECHA POR EL

EL ALBERCA:

HUBO: 27 MAY 2006

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA VEINTISIETE

REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA

BOGOTÁ D.C.

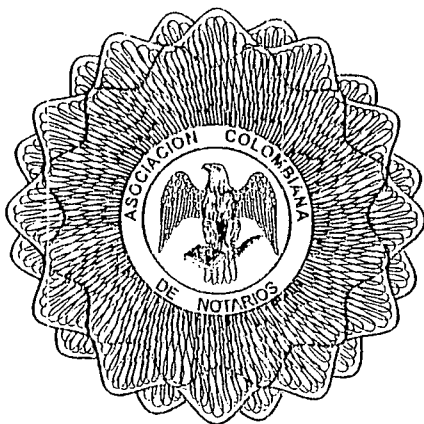
San Basilio

79376996

364p138799051

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -
TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),

ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

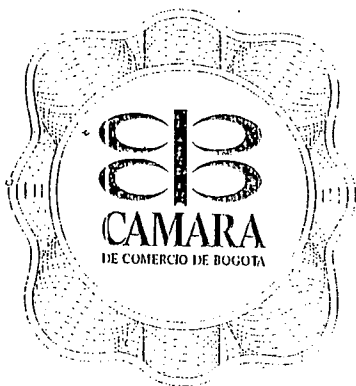
PODER GENERAL - - - - -

Escritura de Carlos Reinaldo Olarte Garcia y Maria Eugenia Rojas de Urueta
Escritura de Carlos Reinaldo Olarte Garcia y Maria Eugenia Rojas de Urueta

El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.- -----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA FECHA NOTARIA CIUDAD
0001328 2003/07/04 00039 BOGOTA D.C.

INSCRIPCION FECHA
00887749 2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VENTISIEC
Maria Eugenia Rojas de Urbina

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPOEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

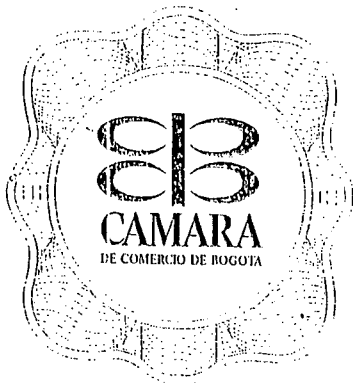
CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C. 00045483209
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR :\$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



* 5 6 4 7 1 8 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

* * * * *

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE
GERENTE

IDENTIFICACION

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE
RAISBECK LLINAS JAMES IAN
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C.00079782747

C.C.00079376996

C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE
REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T-A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

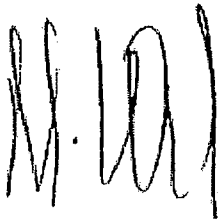
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



9

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
513217
Jorge Sierra
CONSULADO GENERAL DE
NUEVA YORK
DOCUMENTO DESEMPENADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
	<u>Certificado</u>
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	6 de February de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A282565
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey - Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 MAR 1 A 8:49
Jefe de Legalizaciones
NOTA D.C.

ESTADO DE NEW JERSEY
SECRETARÍA DE ESTADO
JEFES DE LEGALIZACIONES

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REY
Licencia 376 - 1993 Minju

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

Fecha: 15 de Febrero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508



Traducción Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

20

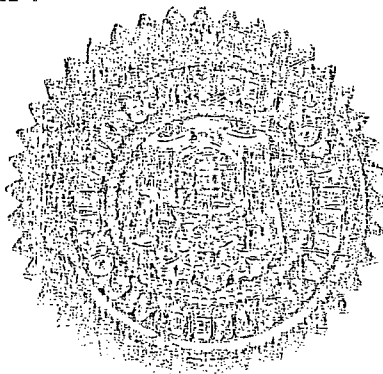
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogota D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

El suscrito,
MERCK & CO., INC.

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City, Country/Ciudad, País: Rahway, NJ, USA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

11

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, February 1, 2007

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Donna L. Margiotto

mayor de edad y domiciliado

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Manager, Patent Administration of MERCK & CO., INC.

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

de

3. That MERCK & CO., INC., having its principal place of business located in New Jersey, USA.

4. Que

con sede principal ubicada en

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

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

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

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

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

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

Corporate Resolution No. 5 – Patent Matters, amended October 24, 2006 by the Board of Directors of Merck & Co., Inc. at a meeting held on October 24, 2006.

NOTARY PUBLIC (Signature): X

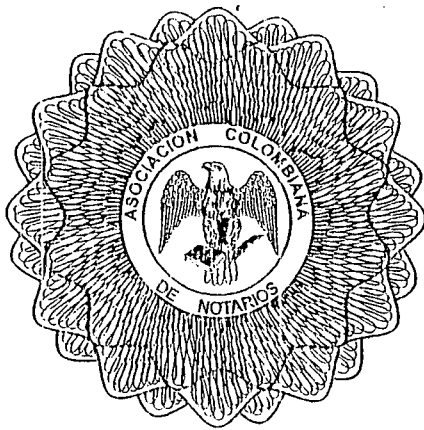
Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

NOTARIA VERIFICADA
Maria Eugenia Rojas + Justa

WK

4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

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

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

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

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jesery. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jesery- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

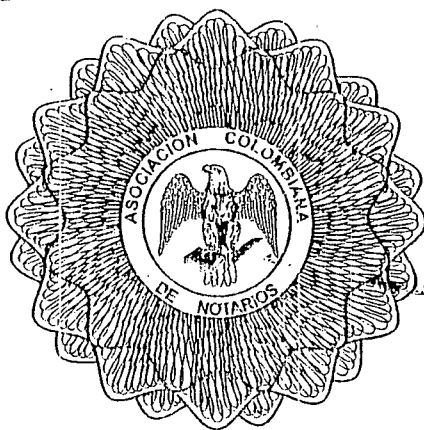
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. --- Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371. ---

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

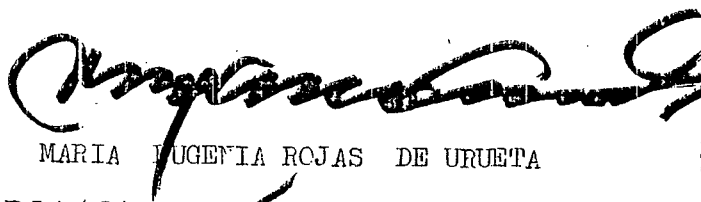
IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700





MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

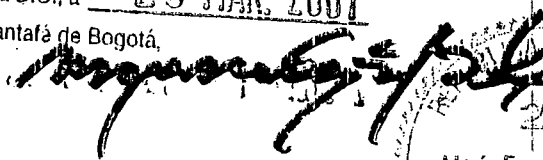


redb.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 812
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007
El Notario Ventisiete de Santafé de Bogotá,





BLANCO EN BLANCO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/069997 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)

MERCER, Swati, P. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). ROECKER, Anthony, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/024690

(22) International Filing Date:

30 November 2007 (30.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/872,393 1 December 2006 (01.12.2006) US
60/959,742 16 July 2007 (16.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERGMAN, Jeffrey, M. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). BRESLIN, Michael, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). COLEMAN, Paul, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). COX, Christopher, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SUBSTITUTED DIAZEPAN COMPOUNDS AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to substituted diazepam compounds which are antagonists of orexin receptors, and which are useful in the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders and diseases in which orexin receptors are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which orexin receptors are involved.

WO 2008/069997 A1



TITLE OF THE INVENTION

SUBSTITUTED DIAZEPAN COMPOUNDS AS OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The orexins (hypocretins) comprise two neuropeptides produced in the hypothalamus: the orexin A (OX-A) (a 33 amino acid peptide) and the orexin B (OX-B) (a 28 amino acid peptide) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Orexins are found to stimulate food consumption in rats suggesting a physiological role for these peptides as mediators in the central feedback mechanism that regulates feeding behaviour (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 10 573-585). Orexins regulate states of sleep and wakefulness opening potentially novel therapeutic approaches for narcoleptic or insomniac patients (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). Orexins have also been indicated as playing a role in arousal, reward, learning and memory (Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Two orexin receptors have been cloned and characterized in mammals. They belong to the super family of G-protein coupled 15 receptors (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): the orexin-1 receptor (OX or OX1R) is selective for OX-A and the orexin-2 receptor (OX2 or OX2R) is capable to bind OX-A as well as OX-B. The physiological actions in which orexins are presumed to participate are thought to be expressed via one or both of OX 1 receptor and OX 2 receptor as the two subtypes of orexin receptors.

20 Orexin receptors are found in the mammalian brain and may have numerous implications in pathologies such as depression; anxiety; addictions; obsessive compulsive disorder; affective neurosis; depressive neurosis; anxiety neurosis; dysthymic disorder; behaviour disorder; mood disorder; sexual dysfunction; psychosexual dysfunction; sex disorder; schizophrenia; manic depression; delirium; dementia; severe mental retardation and dyskinesias 25 such as Huntington's disease and Tourette syndrome; eating disorders such as anorexia, bulimia, cachexia, and obesity; addictive feeding behaviors; binge/purge feeding behaviors; cardiovascular diseases; diabetes; appetite/taste disorders; emesis, vomiting, nausea; asthma; cancer; Parkinson's disease; Cushing's syndrome/disease; basophile adenoma; prolactinoma; hyperprolactinemia; hypophysis tumour/adenoma; hypothalamic diseases; inflammatory bowel 30 disease; gastric dyskinesia; gastric ulcers; Froehlich's syndrome; adrenohypophysis disease; hypophysis disease; adrenohypophysis hypofunction; adrenohypophysis hyperfunction; hypothalamic hypogonadism; Kallman's syndrome (anosmia, hyposmia); functional or psychogenic amenorrhea; hypopituitarism; hypothalamic hypothyroidism; hypothalamic- adrenal dysfunction; idiopathic hyperprolactinemia; hypothalamic disorders of growth hormone 35 deficiency; idiopathic growth deficiency; dwarfism; gigantism; acromegaly; disturbed biological and circadian rhythms; sleep disturbances associated with diseases such as neurological disorders, neuropathic pain and restless leg syndrome; heart and lung diseases, acute and

16

congestive heart failure; hypotension; hypertension; urinary retention; osteoporosis; angina pectoris; myocardial infarction; ischemic or haemorrhagic stroke; subarachnoid haemorrhage; ulcers; allergies; benign prostatic hypertrophy; chronic renal failure; renal disease; impaired glucose tolerance; migraine; hyperalgesia; pain; enhanced or exaggerated sensitivity to pain such as hyperalgesia, causalgia, and allodynia; acute pain; burn pain; atypical facial pain; neuropathic pain; back pain; complex regional pain syndrome I and II; arthritic pain; sports injury pain; pain related to infection e.g. HIV, post-chemotherapy pain; post-stroke pain; post-operative pain; neuralgia; emesis, nausea, vomiting; conditions associated with visceral pain such as irritable bowel syndrome, and angina; migraine; urinary bladder incontinence e.g. urge incontinence; tolerance to narcotics or withdrawal from narcotics; sleep disorders; sleep apnea; narcolepsy; insomnia; parasomnia; jet lag syndrome; and neurodegenerative disorders including nosological entities such as disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex; pallido-ponto-nigral degeneration; epilepsy; seizure disorders and other diseases related to general orexin system dysfunction.

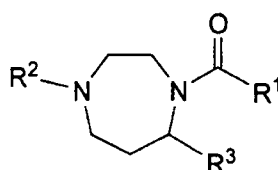
Certain orexin receptor antagonists are disclosed in PCT patent publications WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 2007/019234, WO 2007/025069.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to diazepam compounds which are antagonists of orexin receptors, and which are useful in the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders and diseases in which orexin receptors are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which orexin receptors are involved.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



I

wherein:

R¹ is phenyl, which is substituted with R^{1a}, R^{1b} and R^{1c};

R² is heteroaryl, which is substituted with R^{2a}, R^{2b} and R^{2c};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1, n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present), wherein adjacent R^{2a} and R^{2b} or R^{2b} and R^{2c} may be joined together to form a cycloalkyl or cycloalkoxy ring, and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkynyl$, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) $-(C=O)_m-O_n-phenyl$ or $-(C=O)_m-O_n-naphthyl$, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (9) $-(C=O)_m-O_n-heterocycle$, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:
 - (a) hydrogen,
 - (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (d) cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,

(e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³, and

(f) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,

5 (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,

(12) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of R¹⁰ and R¹¹,

(13) -CO₂H,

(14) -CN,

10 (15) -NO₂,

(16) =O, and

(17) -B(OH)₂,

with proviso that at least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is halogen or C₁₋₆alkyl, or wherein

adjacent R^{2a} and R^{2b} or R^{2b} and R^{2c} are joined together to form a cycloalkyl or cycloalkoxy ring, where the alkyl, cycloalkyl or cycloalkoxy is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

15

R³ is -C₁₋₆alkyl or -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

20

R¹³ is selected from the group consisting of:

(1) halogen,

(2) hydroxyl,

25 (3) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

(4) -O_n-(C₁₋₃)perfluoroalkyl,

(5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

30 (6) -(C=O)_m-C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

(7) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

(8) -(C=O)_m-O_n-heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

35 (9) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,

(10) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,

(11) -S(O)_q-R¹²,

19

(12) $-\text{CO}_2\text{H}$,(13) $-\text{CN}$,(14) $=\text{O}$, and(15) $-\text{NO}_2$;

5

R^{14} is selected from the group consisting of:

(1) hydroxyl,

(2) halogen,

(3) C_1 -6alkyl,

10

(4) $-\text{C}_3$ -6cycloalkyl,(5) $-\text{O}-\text{C}_1$ -6alkyl,(6) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{C}_1$ -6alkyl,(7) $-\text{NH}-\text{C}_1$ -6alkyl,

(8) phenyl,

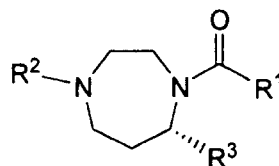
15

(9) heterocycle,

(10) $-\text{CO}_2\text{H}$, and(11) $-\text{CN}$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia:

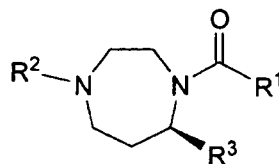


20

Ia

wherein R^1 , R^2 and R^3 are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ib:



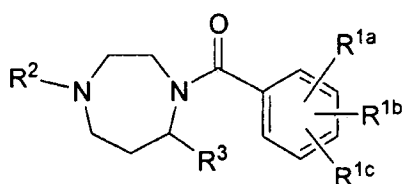
25

Ib

wherein R^1 , R^2 and R^3 are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ic:

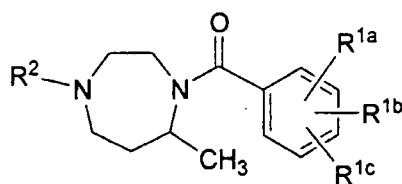
90



Ic

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R² and R³ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

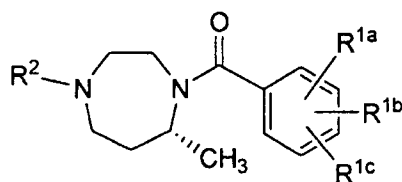
5 An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Id:



Id

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and R² are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ie:



Ie

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and R² are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein

R¹ is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more of:

- 15 (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) -O_n-C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- 20 (4) -O_n-phenyl, where the phenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,

al

(6) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:

- (a) hydrogen,
- (b) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more

5 substituents selected from R¹³,

(7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,

(8) -CO₂H,

(9) -CN,

(10) -NO₂, and

10 (11) -B(OH)₂.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl, -CF₃, halo, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -CN, -N(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NO₂, -B(OH)₂, triazolyl or phenyl:

15 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl, -CF₃, chloro, fluoro, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -B(OH)₂, triazolyl or phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl, -CF₃, fluoro, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂CH₃, -B(OH)₂, triazolyl or phenyl.

20 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is selected from the group consisting of:

- (1) phenyl,
- (2) biphenyl,
- 25 (3) 2,6-dimethoxyphenyl,
- (4) 2,4-dichlorophenyl,
- (5) 2,6-dichlorophenyl,
- (6) 2,3-difluorophenyl,
- (7) 2,4-difluorophenyl,
- 30 (8) 2,6-difluorophenyl,
- (9) 2-methoxy-4-methyl-phenyl,
- (10) 3-methoxy-biphenyl,
- (11) 3-methyl-biphenyl, and
- (12) 5-methyl-2-triazolyl-phenyl.

35 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl or triazolyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is phenyl. An

embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is triazolyl phenyl or triazolyl(methyl)phenyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R¹ is 5-methyl-2-triazolyl-phenyl.

- An embodiment of the present invention includes compounds wherein
- 5 R² is heteroaryl, which is unsubstituted or substituted with one or more of:
- (1) halogen,
 - (2) hydroxyl,
 - (3) -O_n-C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where
10 the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (4) -O_n-phenyl, where the phenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (5) -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - 15 (6) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:
 - (a) hydrogen,
 - (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more
substituents selected from R¹³,
 - 20 (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 - (8) -CO₂H,
 - (9) -CN, and
 - (10) -NO₂,

with proviso that at least one of the substituents is halogen or C₁₋₆alkyl, or wherein two
25 adjacent substituents are joined together to form a cycloalkyl ring.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is heteroaryl, which is substituted with halogen or C₁₋₆alkyl, and optionally substituted with hydroxyl, -O-C₁₋₆alkyl or phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein one of R^{2a},
30 R^{2b} and R^{2c} is halogen or C₁₋₆alkyl, and the others of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are hydrogen. Within this embodiment the present invention includes compounds wherein one of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} is chloro, fluoro or methyl, and the others of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are hydrogen. An embodiment of the present invention includes compounds wherein two of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are joined together to for a C₁₋₆alkyl ring, and the other of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} is hydrogen. Within this embodiment
35 the present invention includes compounds wherein two of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are joined together to for a C₁₋₆alkyl ring which is substituted with =O, and the other of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} is hydrogen.



An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is selected from the group consisting of:

- (1) benzimidazolyl,
- (2) benzothiazolyl,
- 5 (3) benzoxazolyl,
- (4) cyclopentylpyrimidinyl,
- (5) dihydrocyclopentapyrimidinyl,
- (6) dihydroquinolinyl,
- (7) furopyrimidinyl,
- 10 (8) pyrazolopyrimidinyl,
- (9) pyridinyl,
- (10) pyridopyrimidinyl,
- (11) pyrimidinyl,
- (12) quinazolinyl,
- 15 (13) quinolinyl,
- (14) quinoxalinyl,
- (15) tetrahydroquinazolinyl,
- (16) thiadiazolyl, and
- (17) thienopyrimidinyl,
- 20 which is substituted with halogen or C₁₋₆alkyl, and optionally substituted with hydroxyl, -O-C₁₋₆alkyl, keto, -NH₂, or phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is selected from the group consisting of:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-yl,
- 25 (2) 2-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin)-yl,
- (3) 2-(7,8-dihydroquinolin-5(6H)-on)-yl,
- (4) 2-(furo[2,3]pyrimidine)-yl,
- (5) 2-(pyrazolo[3,4]pyrimidine)-yl,
- (6) 2-pyridinyl,
- 30 (7) 2-(pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on)-yl,
- (8) 2-pyrimidinyl,
- (9) 2-quinazolinyl,
- (10) 2-quinoxalinyl,
- (11) 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin)-yl,
- 35 (12) 2-(thieno[2,3-d]pyrimidin)-yl, and
- (13) 2-(thieno[2,3]pyrimidin-4-amine)-yl,
- which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

rd

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is selected from the group consisting of:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-yl,
 - (2) 2-pyrimidinyl,
 - 5 (3) 2-quinazolinyl,
 - (4) 2-quinoxaliny, and
 - (5) 2-(thieno[2,3]pyrimidin-4-amine)-yl,
- which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is benzoxazol which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is pyrimidinyl which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is quinazolinyl which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

15 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is quinoxaliny which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is (thieno[2,3]pyrimidin-4-amine)-yl which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

20 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R² is other than 6-chloro-benzothiazolyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is -C₁₋₆alkyl which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³.

25 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) -C₁₋₆alkyl,
- 30 (4) -(C₁₋₃)perfluoroalkyl,
- (5) -O-(C₁₋₃)perfluoroalkyl,
- (6) -C₃₋₆cycloalkyl, and
- (7) -C₂₋₄alkenyl.

35 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is -C₁₋₆alkyl. Within this embodiment the present invention includes compounds wherein R³ is selected from the group consisting of: methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-

butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl and hexyl. Within this embodiment the present invention includes compounds wherein R³ is methyl.

Specific embodiments of the present invention include a compound which is selected from the group consisting of the subject compounds of the Examples herein or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such
10 asymmetric center will independently produce two optical isomers and it is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the ambit of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds. Formula I shows the structure of the class of compounds without specific stereochemistry.

15 The independent syntheses of these diastereomers or their chromatographic separations may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration. If desired, racemic
20 mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an
25 enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which methods are well known in the art. Alternatively, any enantiomer of a compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of
30 known configuration by methods well known in the art.

As appreciated by those of skill in the art, halogen or halo as used herein are intended to include fluoro, chloro, bromo and iodo. Similarly, C₁₋₆, as in C₁₋₆alkyl is defined to identify the group as having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbons in a linear or branched arrangement, such that C₁₋₈alkyl specifically includes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-
35 butyl, pentyl, and hexyl. A group which is designated as being independently substituted with substituents may be independently substituted with multiple numbers of such substituents. The term "heterocycle" as used herein includes both unsaturated and saturated heterocyclic moieties,



wherein the unsaturated heterocyclic moieties (i.e. "heteroaryl") include benzoimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazepin, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxaliny, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, and N-oxides thereof, and wherein the saturated heterocyclic moieties include azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof.

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particular embodiments include the ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylene-diamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like. Particular embodiments include the citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, and tartaric acids. It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

Exemplifying the invention is the use of the compounds disclosed in the Examples and herein. Specific compounds within the present invention include a compound

which selected from the group consisting of the compounds disclosed in the following Examples and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers or diastereomers thereof.

5 The subject compounds are useful in a method of antagonizing orexin receptor activity in a patient such as a mammal in need of such inhibition comprising the administration of an effective amount of the compound. The present invention is directed to the use of the compounds disclosed herein as antagonists of orexin receptor activity. In addition to primates, especially humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. The present invention is directed to a compound of the present invention or a
10 pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine. The present invention is further directed to a use of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for antagonizing orexin receptor activity or treating the disorders and diseases noted herein in humans and animals.

The subject treated in the present methods is generally a mammal, such as a
15 human being, male or female. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. It is recognized that one skilled in the art may affect the neurological and psychiatric disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating
20 a patient afflicted with the disorders with an effective amount of the compound of the present invention. As used herein, the terms "treatment" and "treating" refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the neurological and psychiatric disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms, as well as the prophylactic therapy of the mentioned
25 conditions, particularly in a patient who is predisposed to such disease or disorder. The terms "administration of" and or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual in need thereof.

The term "composition" as used herein is intended to encompass a product
30 comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or
35 aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any

composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

5 The utility of the compounds in accordance with the present invention as orexin receptor OX1R and/or OX2R antagonists may be readily determined without undue experimentation by methodology well known in the art, including the "FLIPR Ca^{2+} Flux Assay" (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001). In a typical experiment the OX1 and OX2 receptor antagonistic activity of the compounds of the present invention was
10 determined in accordance with the following experimental method. For intracellular calcium measurements, Chinese hamster ovary (CHO) cells expressing the rat orexin-1 receptor or the human orexin-2 receptor, are grown in Iscove's modified DMEM containing 2 mM L-glutamine, 0.5 g/ml G418, 1% hypoxanthine-thymidine supplement, 100 U/ml penicillin, 100 ug/ml streptomycin and 10 % heat-inactivated fetal calf serum (FCS). The cells are seeded at 20,000
15 cells / well into Becton-Dickinson black 384-well clear bottom sterile plates coated with poly-D-lysine. All reagents were from GIBCO-Invitrogen Corp. The seeded plates are incubated overnight at 37°C and 5% CO₂. Ala-6,12 human orexin-A as the agonist is prepared as a 1 mM stock solution in 1% bovine serum albumin (BSA) and diluted in assay buffer (HBSS containing 20 mM HEPES, 0.1% BSA and 2.5mM probenecid, pH7.4) for use in the assay at a final
20 concentration of 70pM. Test compounds are prepared as 10 mM stock solution in DMSO, then diluted in 384-well plates, first in DMSO, then assay buffer. On the day of the assay, cells are washed 3 times with 100 ul assay buffer and then incubated for 60 min (37° C, 5% CO₂) in 60 ul assay buffer containing 1 uM Fluo-4AM ester, 0.02 % pluronic acid, and 1 % BSA. The dye loading solution is then aspirated and cells are washed 3 times with 100 ul assay buffer. 30 ul of
25 that same buffer is left in each well. Within the Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices), test compounds are added to the plate in a volume of 25 ul, incubated for 5 min and finally 25 ul of agonist is added. Fluorescence is measured for each well at 1 second intervals for 5 minutes and the height of each fluorescence peak is compared to the height of the fluorescence peak induced by 70 pM Ala-6,12 orexin-A with buffer in place of antagonist. For
30 each antagonist, IC₅₀ value (the concentration of compound needed to inhibit 50 % of the agonist response) is determined. The intrinsic orexin receptor antagonist activity of a compound which may be used in the present invention may be determined by these assays.

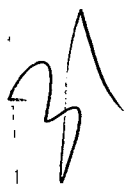
In particular, the compounds of the following examples had activity in antagonizing the rat orexin-1 receptor and/or the human orexin-2 receptor in the aforementioned
35 assays, generally with an IC₅₀ of less than about 50 μM . Many of compounds within the present invention had activity in antagonizing the rat orexin-1 receptor and/or the human orexin-2 receptor in the aforementioned assays with an IC₅₀ of less than about 100 nM. Such a result is



indicative of the intrinsic activity of the compounds in use as antagonists of orexin-1 receptor and/or the orexin-2 receptor. The present invention also includes compounds within the generic scope of the invention which possess activity as agonists of the orexin-1 receptor and/or the orexin-2 receptor. With respect to other diazepam compounds, the present compounds exhibit
5 unexpected properties, such as with respect to increased oral bioavailability, metabolic stability, time-dependent inhibition, and/or selectivity with respect to other receptors.

The orexin receptors have been implicated in a wide range of biological functions. This has suggested a potential role for these receptors in a variety of disease processes in humans or other species. The compounds of the present invention have utility in treating,
10 preventing, ameliorating, controlling or reducing the risk of a variety of neurological and psychiatric disorders associated with orexin receptors, including one or more of the following conditions or diseases: sleep disorders, sleep disturbances, including enhancing sleep quality, improving sleep quality, increasing sleep efficiency, augmenting sleep maintenance; increasing the value which is calculated from the time that a subject sleeps divided by the time that a subject
15 is attempting to sleep; improving sleep initiation; decreasing sleep latency or onset (the time it takes to fall asleep); decreasing difficulties in falling asleep; increasing sleep continuity; decreasing the number of awakenings during sleep; decreasing intermittent wakings during sleep; decreasing nocturnal arousals; decreasing the time spent awake following the initial onset of sleep; increasing the total amount of sleep; reducing the fragmentation of sleep; altering the
20 timing, frequency or duration of REM sleep bouts; altering the timing, frequency or duration of slow wave (i.e. stages 3 or 4) sleep bouts; increasing the amount and percentage of stage 2 sleep; promoting slow wave sleep; enhancing EEG-delta activity during sleep; decreasing nocturnal arousals, especially early morning awakenings; increasing daytime alertness; reducing daytime drowsiness; treating or reducing excessive daytime sleepiness; increasing satisfaction with the
25 intensity of sleep; increasing sleep maintenance; idiopathic insomnia; sleep problems; insomnia, hypersomnia, idiopathic hypersomnia, repeatability hypersomnia, intrinsic hypersomnia, narcolepsy, interrupted sleep, sleep apnea, wakefulness, nocturnal myoclonus, REM sleep interruptions, jet-lag, shift workers' sleep disturbances, dyssomnias, night terror, insomnias associated with depression, emotional/mood disorders, Alzheimer's disease or cognitive
30 impairment, as well as sleep walking and enuresis, and sleep disorders which accompany aging; Alzheimer's sundowning; conditions associated with circadian rhythmicity as well as mental and physical disorders associated with travel across time zones and with rotating shift-work schedules, conditions due to drugs which cause reductions in REM sleep as a side effect; fibromyalgia; syndromes which are manifested by non-restorative sleep and muscle pain or sleep
35 apnea which is associated with respiratory disturbances during sleep; conditions which result from a diminished quality of sleep; increasing learning; augmenting memory; increasing retention of memory; eating disorders associated with excessive food intake and complications

associated therewith, compulsive eating disorders, obesity (due to any cause, whether genetic or environmental), obesity-related disorders including overeating and bulimia nervosa, hypertension, diabetes, elevated plasma insulin concentrations and insulin resistance, dyslipidemias, hyperlipidemia, endometrial, breast, prostate and colon cancer, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, cholelithiasis, gallstones, heart disease, abnormal heart rhythms and arrhythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, polycystic ovary disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g, children with acute lymphoblastic leukemia, metabolic syndrome, also known as syndrome X, insulin resistance syndrome, reproductive hormone abnormalities, sexual and reproductive dysfunction, such as impaired fertility, infertility, hypogonadism in males and hirsutism in females, fetal defects associated with maternal obesity, gastrointestinal motility disorders, such as obesity-related gastro-esophageal reflux, respiratory disorders, such as obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), breathlessness, cardiovascular disorders, inflammation, such as systemic inflammation of the vasculature, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperuricaemia, lower back pain, gallbladder disease, gout, kidney cancer, increased anesthetic risk, reducing the risk of secondary outcomes of obesity, such as reducing the risk of left ventricular hypertrophy; diseases or disorders where abnormal oscillatory activity occurs in the brain, including depression, migraine, neuropathic pain, Parkinson's disease, psychosis and schizophrenia, as well as diseases or disorders where there is abnormal coupling of activity, particularly through the thalamus; enhancing cognitive function; enhancing memory; increasing memory retention; increasing immune response; increasing immune function; hot flashes; night sweats; extending life span; schizophrenia; muscle-related disorders that are controlled by the excitation/relaxation rhythms imposed by the neural system such as cardiac rhythm and other disorders of the cardiovascular system; conditions related to proliferation of cells such as vasodilation or vasoconstriction and blood pressure; cancer; cardiac arrhythmia; hypertension; congestive heart failure; conditions of the genital/urinary system; disorders of sexual function and fertility; adequacy of renal function; responsiveness to anesthetics; mood disorders, such as depression or more particularly depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders and dysthymic disorders, or bipolar disorders, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder, mood disorders due to a general medical condition, and substance-induced mood disorders; anxiety disorders including acute stress disorder, agoraphobia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic attack, panic disorder, post-traumatic stress disorder, separation anxiety disorder, social phobia, specific phobia, substance-induced anxiety disorder and anxiety due to a general medical condition; acute neurological and



psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, ischemic stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage; Huntington's Chorea; amyotrophic lateral sclerosis; multiple sclerosis; ocular damage; retinopathy; cognitive disorders; idiopathic and drug-induced Parkinson's disease; muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions; cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, vascular problems or stroke, HIV disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jacob disease, perinatal hypoxia, other general medical conditions or substance abuse); delirium, amnestic disorders or age related cognitive decline; schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition and substance-induced psychotic disorder; substance-related disorders and addictive behaviors (including substance-induced delirium, persisting dementia, persisting amnestic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder; tolerance, addictive feeding, dependence or withdrawal from substances including alcohol, amphetamines, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, nicotine, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics or anxiolytics); movement disorders, including akinesias and akinetic-rigid syndromes (including Parkinson's disease, drug-induced parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration, parkinsonism-ALS dementia complex and basal ganglia calcification), chronic fatigue syndrome, fatigue, including Parkinson's fatigue, multiple sclerosis fatigue, fatigue caused by a sleep disorder or a circadian rhythm disorder, medication-induced parkinsonism (such as neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor), Gilles de la Tourette's syndrome, epilepsy, and dyskinesias [including tremor (such as rest tremor, essential tremor, postural tremor and intention tremor), chorea (such as Sydenham's chorea, Huntington's disease, benign hereditary chorea, neuroacanthocytosis, symptomatic chorea, drug-induced chorea and hemiballism), myoclonus (including generalised myoclonus and focal myoclonus), tics (including simple tics, complex tics and symptomatic tics), restless leg syndrome and dystonia (including generalised dystonia such as idiopathic dystonia, drug-induced dystonia, symptomatic dystonia and paroxysmal dystonia, and focal dystonia such as blepharospasm, oromandibular dystonia, spasmodic dysphonia, spasmodic torticollis, axial dystonia, dystonic writer's cramp and hemiplegic dystonia); attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD); conduct disorder; migraine (including migraine headache); urinary incontinence; substance tolerance, substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine,

32

sedatives, hypnotics, etc.); psychosis; schizophrenia; anxiety (including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder); mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders); trigeminal neuralgia; hearing loss; tinnitus; neuronal damage including ocular damage; retinopathy; macular degeneration of the eye; emesis; brain edema; pain, including acute and chronic pain states, severe pain, intractable pain, inflammatory pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, bone and joint pain (osteoarthritis), repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia), perioperative pain (general surgery, gynecological), chronic pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, trigeminal neuralgia, migraine and migraine headache.

Thus, in specific embodiments the present invention provides methods for: enhancing the quality of sleep; augmenting sleep maintenance; increasing REM sleep; increasing stage 2 sleep; decreasing fragmentation of sleep patterns; treating insomnia; enhancing cognition; increasing memory retention; treating or controlling obesity; treating or controlling depression; treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of epilepsy, including absence epilepsy; treating or controlling pain, including neuropathic pain; treating or controlling Parkinson's disease; treating or controlling psychosis; or treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of schizophrenia, in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein. The dosage of active ingredient in the compositions of this invention may be varied, however, it is necessary that the amount of the active ingredient be such that a suitable dosage form is obtained. The active ingredient may be administered to patients (animals and human) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy. The selected dosage depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, and on the duration of the treatment. The dose will vary from patient to patient depending upon the nature and severity of disease, the patient's weight, special diets then being followed by a patient, concurrent medication, and other factors which those skilled in the art will recognize. Generally, dosage levels of between 0.0001 to 10 mg/kg. of body weight daily are administered to the patient, e.g., humans and elderly humans, to obtain effective antagonism of orexin receptors. The dosage range will generally be about 0.5 mg to 1.0 g. per patient per day which may be administered in single or multiple doses. In one embodiment, the dosage range will be about 0.5 mg to 500 mg per patient per day; in another embodiment about 0.5 mg to 200 mg per patient per day; and in yet another embodiment about 5 mg to 50 mg per patient per day. Pharmaceutical compositions of the present invention may be provided in a solid dosage formulation such as comprising about 0.5 mg to 500 mg active ingredient, or comprising about 1 mg to 250 mg active ingredient. The pharmaceutical composition may be provided in a solid

dosage formulation comprising about 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg or 250 mg active ingredient. For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, such as 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, such as once or twice per day.

The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which compounds of the present invention or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of the present invention is contemplated. However, the combination therapy may also include therapies in which the compound of the present invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention. The above combinations include combinations of a compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds.

Likewise, compounds of the present invention may be used in combination with other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which compounds of the present invention are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is contemplated. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

The weight ratio of the compound of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a

34

compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, such as about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used. In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

The compounds of the present invention may be administered in combination with other compounds which are known in the art to be useful for enhancing sleep quality and preventing and treating sleep disorders and sleep disturbances, including e.g., sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, antihistamines, benzodiazepines, barbiturates, cyclopyrrolones, GABA agonists, 5HT-2 antagonists including 5HT-2A antagonists and 5HT-2A/2C antagonists, histamine antagonists including histamine H3 antagonists, histamine H3 inverse agonists, imidazopyridines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, other orexin antagonists, orexin agonists, prokineticin agonists and antagonists, pyrazolopyrimidines, T-type calcium channel antagonists, triazolopyridines, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzoctamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capromorelin, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, conazepam, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, EMD-281014, eplivanserin, estazolam, eszopiclone, ethchlorynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, gaboxadol, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, ibutamoren, imipramine, indiplon, lithium, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotiline, MDL-100907, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, methypylon, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodone, NGD-2-73, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclone, TAK-375, temazepam, thioridazine, tiagabine, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zopiclone, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the compound of the present invention may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with other compounds which are known in the art, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to: insulin sensitizers including (i) PPAR γ antagonists such as glitazones (e.g. ciglitazone; darglitazone; englitazone; isaglitazone (MCC-555); pioglitazone; rosiglitazone; troglitazone; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTSD), GW-0207, LG-100641, and LY-300512, and the like); (iii) biguanides such as metformin and phenformin; (b) insulin or insulin mimetics, such as biota, LP-100, novarapid, insulin detemir, insulin lispro, insulin glargine, insulin zinc suspension (lente and ultralente); Lys-Pro insulin, GLP-1 (73-7) (insulintropin); and GLP-1 (7-36)-NH₂); (c) sulfonylureas, such as acetohexamide; chlorpropamide; diabinese; glibenclamide; glipizide; glyburide; glimepiride; gliclazide; glipentide; gliquidone; glisolamide; tolazamide; and tolbutamide; (d) α -glucosidase inhibitors, such as acarbose, adiposine; camiglibose; emiglitate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; and MOR 14, and the like; (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, itavastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, rosuvastatin, simvastatin, and other statins), (ii) bile acid absorbers/sequestrants, such as cholestyramine, colestipol, dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran; Colestid $\text{\textcircled{R}}$; LoCholest $\text{\textcircled{R}}$, and the like, (ii) nicotiny alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iii) proliferator-activator receptor α agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and benzaifibrate), (iv) inhibitors of cholesterol absorption such as stanol esters, beta-sitosterol, sterol glycosides such as tiqueside; and azetidinones such as ezetimibe, and the like, and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)) inhibitors such as avasimibe, and melinamide, (v) anti-oxidants, such as probucol, (vi) vitamin E, and (vii) thyromimetics; (f) PPAR α agonists such as beclofibrate, benzaifibrate, ciprofibrate, clofibrate, etofibrate, fenofibrate, and gemfibrozil; and other fibric acid derivatives, such as Atromid $\text{\textcircled{R}}$, Lipid $\text{\textcircled{R}}$ and Tricor $\text{\textcircled{R}}$, and the like, and PPAR α agonists as described in WO 97/36579 by Glaxo; (g) PPAR δ agonists; (h) PPAR α/δ agonists, such as muraglitazar, and the compounds disclosed in US 6,414,002; and (i) anti-obesity agents, such as (1) growth hormone secretagogues, growth hormone secretagogue receptor agonists/antagonists, such as NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429, and L-163,255; (2) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; (3) cannabinoid receptor ligands, such as cannabinoid CB₁ receptor antagonists or inverse agonists, such as rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, and SR-14778 and SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) anti-obesity serotonergic agents, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, and sibutramine; (5) β 3-adrenoreceptor agonists, such as AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) pancreatic lipase inhibitors, such as orlistat (Xenical $\text{\textcircled{R}}$), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, tetrahydrolipstatin, teasaponin,

36

diethylumbelliferyl phosphate; (7) neuropeptide Y1 antagonists, such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) neuropeptide Y5 antagonists, such as GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A and JCF-104; (9) melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists; (10) melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda); (11) melanin-concentrating hormone 2 receptor (MCH2R) agonist/antagonists; (12) orexin receptor antagonists, such as SB-334867-A, and those disclosed in patent publications herein; (13) serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine, paroxetine, and sertraline; (14) melanocortin agonists, such as Melanotan II; (15) other Mc4r (melanocortin 4 receptor) agonists, such as CHIR86036 (Chiron), ME-10142, and ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, and PT-14 (Palatin); (16) 5HT-2 agonists; (17) 5HT2C (serotonin receptor 2C) agonists, such as BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) galanin antagonists; (19) CCK agonists; (20) CCK-A (cholecystokinin-A) agonists, such as AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 and SR14613; (22) corticotropin-releasing hormone agonists; (23) histamine receptor-3 (H3) modulators; (24) histamine receptor-3 (H3) antagonists/inverse agonists, such as hioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), and O-[3-(1H-imidazol-4-yl)propanol]-carbamates; (25) β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 inhibitors (β -HSD-1); (26) PDE (phosphodiesterase) inhibitors, such as theophylline, pentoxifylline, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamide, rolipram, and cilomilast; (27) phosphodiesterase-3B (PDE3B) inhibitors; (28) NE (norepinephrine) transport inhibitors, such as GW 320659, despiramine, talsupram, and nomifensine; (29) ghrelin receptor antagonists; (30) leptin, including recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen); (31) leptin derivatives; (32) BRS3 (bombesin receptor subtype 3) agonists such as [D-Phe6, beta-Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14) and [D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)propylamide, and those compounds disclosed in Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75; (33) CNTF (Ciliary neurotrophic factors), such as GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292, and PD 149164 (Pfizer); (34) CNTF derivatives, such as axokine (Regeneron); (35) monoamine reuptake inhibitors, such as sibutramine; (36) UCP-1 (uncoupling protein-1), 2, or 3 activators, such as phytanic acid, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), retinoic acid; (37) thyroid hormone β agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS); (38) FAS (fatty acid synthase) inhibitors, such as Cerulenin and C75; (39) DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) inhibitors; (40) DGAT2 (diacylglycerol acyltransferase 2) inhibitors; (41) ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitors; (42) glucocorticoid antagonists; (43) acyl-estrogens, such as oleoyl-estrone, disclosed in del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors, such as isoleucine

thiazolidide, valine pyrrolidide, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) dicarboxylate transporter inhibitors; (47) glucose transporter inhibitors; (48) phosphate transporter inhibitors; (49) Metformin (Glucophage®); and (50) Topiramate (Topimax®); and (50) peptide YY, PYY 3-36, peptide YY analogs, derivatives, and fragments such as BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)); (51) Neuropeptide Y2 (NPY2) receptor agonists such NPY3-36, N acetyl [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, and cyclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) Neuropeptide Y4 (NPY4) agonists such as pancreatic peptide (PP); and other Y4 agonists such as 1229U91; (54) cyclooxygenase-2 inhibitors such as etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib or JTE522, ABT963, CS502 and GW406381, and pharmaceutically acceptable salts thereof; (55) Neuropeptide Y1 (NPY1) antagonists such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) Opioid antagonists such as nalmefene (Revex ®), 3-methoxynaltrexone, naloxone, naltrexone; (57) 11 β HSD-1 (11-beta hydroxy steroid dehydrogenase type 1) inhibitor such as BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amphetchloral; (60) amphetamine; (61) benzphetamine; (62) chlorphentermine; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermine; (67) cyclexedrine; (68) dextroamphetamine; (69) diphemethoxidine, (70) N-ethylamphetamine; (71) fenbutrazate; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurylmethylamphetamine; (77) levamphetamine; (78) levophacetoperane; (79) mefenorex; (80) metamfepramone; (81) methamphetamine; (82) norpseudoephedrine; (83) pentorex; (84) phendimetrazine; (85) phenmetrazine; (86) picilorex; (87) phytopharm 57; and (88) zonisamide.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an anti-depressant or anti-anxiety agent, including norepinephrine reuptake inhibitors (including tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, atypical anti-depressants, benzodiazepines, 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Specific agents include: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine; amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline; fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline; moclobemide: venlafaxine; aprepitant; bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine; alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam and prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

356

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with anti-Alzheimer's agents; beta-secretase inhibitors; gamma-secretase inhibitors; growth hormone secretagogues; recombinant growth hormone; HMG-CoA reductase inhibitors; NSAID's including ibuprofen; vitamin E; anti-amyloid antibodies; CB-1 receptor antagonists or
5 CB-1 receptor inverse agonists; antibiotics such as doxycycline and rifampin; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, such as memantine; cholinesterase inhibitors such as galantamine, rivastigmine, donepezil, and tacrine; growth hormone secretagogues such as ibutamoren, ibutamoren mesylate, and capromorelin; histamine H₃ antagonists; AMPA agonists; PDE IV inhibitors; GABA_A inverse agonists; or neuronal nicotinic agonists.

10 In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, benzodiazepines, barbiturates, 5HT-2 antagonists, and the like, such as: adiazepam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine,
15 bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam,
20 glutethimide, halazepam, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midafur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, reclazepam, roletamide, secobarbital,
25 sertraline, suproclone, temazepam, thioridazine, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, trisetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the subject compound may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

30 In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A_{2a} adenosine receptor antagonists, cholinergic
35 agonists, NMDA receptor antagonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alentemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a

pharmaceutically acceptable salt, for example, alentemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate, naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate. Lisuride and pramipexol are commonly used in a non-salt form.

5 In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alentemol, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene or trifluoperazine.

10 In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include 15 chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindolone. Other neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, 20 chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enathate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine, haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form.

25 In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an anorectic agent such as aminorex, ampechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine, dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphemethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, 30 furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfetramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine; selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI); halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and 35 sibutramine; and pharmaceutically acceptable salts thereof

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an opiate agonist, a lipoxxygenase inhibitor, such as an inhibitor of 5-lipoxxygenase, a

cyclooxygenase inhibitor, such as a cyclooxygenase-2 inhibitor, an interleukin inhibitor, such as an interleukin-1 inhibitor, an NMDA antagonist, an inhibitor of nitric oxide or an inhibitor of the synthesis of nitric oxide, a non-steroidal antiinflammatory agent, or a cytokine-suppressing antiinflammatory agent, for example with a compound such as acetaminophen, aspirin, codiene, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a
5 steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, tenidap, and the like. Similarly, the subject compound may be administered with a pain reliever; a potentiator such as caffeine, an H2-antagonist, simethicone, aluminum or magnesium hydroxide; a decongestant such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudophedrine, oxymetazoline, ephinephrine, naphazoline,
10 xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxy-ephedrine; an antiitussive such as codeine, hydrocodone, caramiphen, carbetapentane, or dextramethorphan; a diuretic; and a sedating or non-sedating antihistamine.

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion,
15 subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, monkeys, etc., the
20 compounds of the invention are effective for use in humans.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients.
25 In general, the pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. As used herein, the term "composition"
30 is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such
35 compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in

al

admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. Compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil. Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a suitable oil. Oil-in-water emulsions may also be employed. Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Pharmaceutical compositions of the present compounds may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. The compounds of the present invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration. For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compounds of the present invention may be employed. The compounds of the present invention may also be formulated for administered by inhalation. The compounds of the present invention may also be administered by a transdermal patch by methods known in the art.

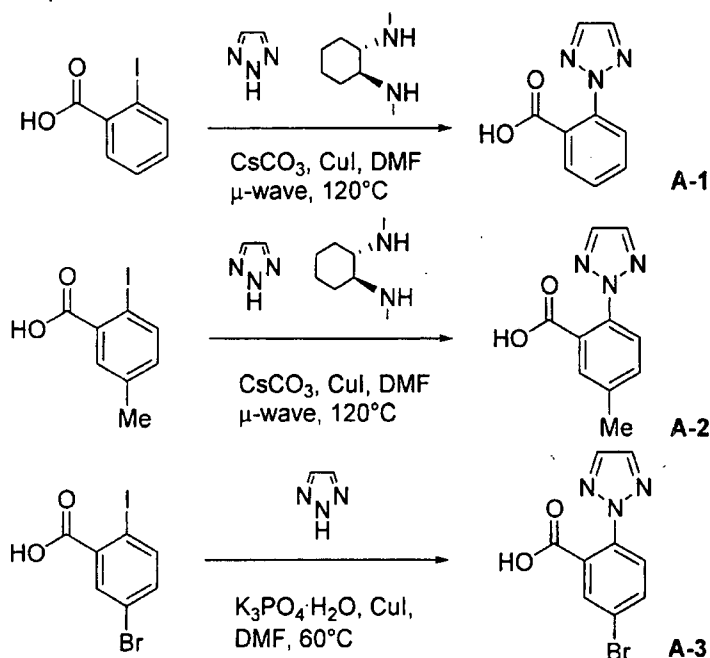
Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Schemes and Examples. Starting materials are made according to procedures known in the art or as illustrated herein. The following abbreviations are used herein: Me: methyl; Et: ethyl; t-Bu: *tert*-butyl; Ar: aryl; Ph: phenyl; Bn: benzyl; Ac: acetyl; THF: tetrahydrofuran; DEAD: diethylazodicarboxylate; DIPEA: N,N-diisopropylethylamine; DMSO: dimethylsulfoxide; EDC: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide; HOBT: hydroxybenzotriazole hydrate; Boc: *tert*-butoxy carbonyl; Et₃N: triethylamine; DCM: dichloromethane; DCE: dichloroethane; BSA: bovine serum albumin; TFA: trifluoroacetic acid; DMF: N,N-dimethylformamide; MTBE: methyl *tert*-butyl ether; SOCl₂: thionyl chloride; CDI: carbonyl diimidazole; rt: room temperature; HPLC: high performance liquid chromatography. The compounds of the present invention can be prepared in a variety of fashions.

In some cases the final product may be further modified, for example, by manipulation of substituents. These manipulations may include, but are not limited to, reduction, oxidation, alkylation, acylation, and hydrolysis reactions which are commonly known to those

skilled in the art. In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

5

SCHEME A



2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid (A-1)

A solution of 2-iodobenzoic acid (3.0 g, 12.09 mmol) in DMF was treated with
 10 (1.5 g, 21.7 mmol) 1,2,3-triazole, 7.08 g (21.7 mmol) CsCO₃, 114 mg (0.60 mmol) CuI and 310
 mg (2.17 mmol) trans-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine. The mixture was heated at 120
 °C for 10 min in a microwave reactor. The reaction was cooled to rt, diluted with EtOAc, and
 filtered through Celite. The residue was purified by gradient elution on SiO₂ (MeOH in DCM,
 with 0.1% AcOH) to give the faster eluting desired 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid, A-1.
 15 Data for A-1: ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (br s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.81-7.52 (m, 4H)
 ppm. The undesired 2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid eluted second.

2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid (A-2)

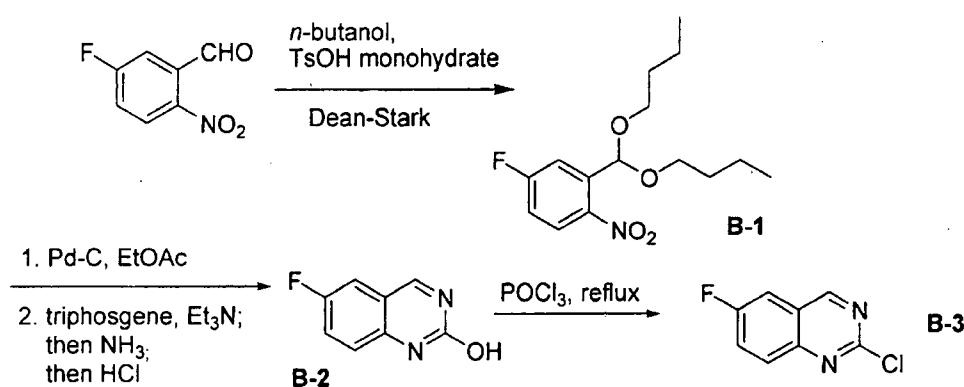
A solution of 2-iodo-5-methylbenzoic acid (4.0 g, 15.3 mmol) in DMF (10 mL)
 20 was treated with 1,2,3-triazole (2.1 g, 30.5 mmol), CsCO₃ (9.95 g, 30.5 mmol), CuI (0.145 g,
 0.76 mmol) and trans-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.43 g, 3.05 mmol). The mixture

was heated at 120 °C for 10 min in a microwave reactor. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water, and washed with EtOAc. The aqueous phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by gradient elution on SiO₂ (MeOH in DCM with 0.1% AcOH) to give the faster eluting 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid A-2, followed by the undesired regioisomer isomer, 2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid. Data for A-2: ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (br s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.72-7.45 (m, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.

10 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid (A-3)

A solution of 5-bromo-2-iodobenzoic acid (10.0 g, 30.6 mmol) in DMF was treated with (2.11 g, 30.6 mmol) 1,2,3-triazole, 14.09 g (61.2 mmol) K₃PO₄·H₂O and 583 mg (3.06 mmol) CuI. The mixture was heated at 60 °C for 3 hours with stirring under N₂. The reaction was cooled to rt, diluted with water and acidified with 1N HCl. The mixture was partitioned with EtOAc three times. The organic layers were combined, rinsed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography (EtOAc in hexanes, 1% AcOH buffer) to give the faster eluting desired 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid, A-3. Data for A-3: ¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.4 (br s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H) ppm. The undesired 5-bromo-2-(1H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid eluted second.

SCHEME B



25 2-(dibutoxymethyl)-4-fluoro-1-nitrobenzene (B-1)

A solution of 5-fluoro-2-nitrobenzaldehyde (75 g, 443 mmol), *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (8.4 g, 44.3 mmol), and *n*-butanol (122 mL, 1.33 mol) was refluxed in toluene (630 mL) using a Dean-Stark apparatus for 15 h. The reaction was cooled, concentrated and partitioned between water (1 L) and EtOAc (1 L). The organic layer was

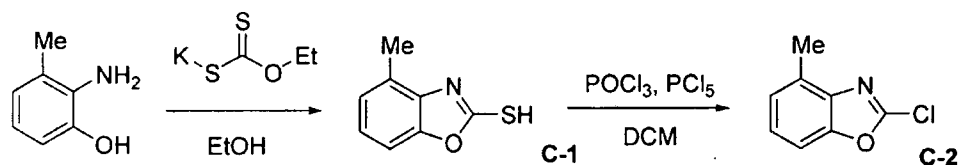
✓
M

washed with water (1 L) and brine (1 L), dried over Na_2SO_4 and concentrated. The crude reaction was purified by column chromatography (EtOAc in hexanes, 1% triethylamine buffer) to yield B-1 as an oil. Data for B-1: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.67-3.52 (m, 4 H), 1.63-1.57 (m, 4 H), 1.43-1.35 (m, 4 H), 0.94-0.91 (m, 6 H) ppm; LRMS (M+H) $m/z = 169.8$ found; 300.3 required (see loss of acetal).

2-chloro-6-fluoroquinazoline (B-3)

To a solution of B-1 (26.1 g, 87 mmol) in EtOAc (350 mL) under nitrogen atmosphere at 25 °C was added Pd-C (10 wt %, 2.3 g) and the reaction was placed under hydrogen atmosphere (1 atm). The reaction was stirred 12 h, filtered through celite and concentrated. The residue was redissolved in THF (350 mL) and cooled to 0 °C. To this solution was added triethylamine (45.0 mL, 323 mmol) and triphosgene (8.6 g, 29.1 mmol) in THF (60 mL) dropwise. The reaction was stirred 10 minutes and ammonia in methanol (46.1 mL, 323 mmol, 7M solution) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes and quickly warmed to ambient temperature. After 15 minutes at room temperature, the reaction was acidified with 4M HCl in dioxane (120 mL) to pH 2. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour and concentrated directly. The residue was azeotroped with toluene and methanol to give B-2 as a yellow cake. Data for B-2: LRMS m/z (M+H) = 164.9 found; 165.1 required. The yellow cake was dissolved in neat phosphorous oxychloride (130 mL) and refluxed (120 °C) for 1 hour. The reaction was cooled and the excess solvent was removed *in vacuo*. The crude reaction mixture was dissolved in EtOAc (600 mL) and quenched slowly at 0 °C with water (500 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 200 mL) and the combined organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated. The crude reaction was purified by column chromatography (EtOAc/dichloromethane) to afford B-3 as an off-white solid. Data for B-3: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.5, 2.5$ Hz, 1H) ppm; LRMS m/z (M+H) = 183.2 found; 183.0 required.

SCHEME C



4-methyl-1,3-benzoxazole-2-thiol (C-1)

A solution of 2-amino-*m*-cresol (4.0 g, 32.5 mmol) and potassium ethylxanthate (10.4 g, 65.0 mmol) in 30 mL of EtOH was refluxed for 3 h. The solvent was removed by rotary

evaporation, the residue was dissolved in approximately 50 mL of water and acetic acid was added to adjust the pH to ~ 5. The solid thus formed was collected by filtration and dried under vacuum to provide C-1 as a white solid. Data for C-1: LC/MS: rt = 1.67 min; m/z (M+H) = 166.0 found; 166.0 required.

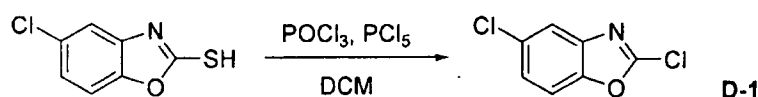
5

2-chloro-4-methyl-1,3-benzoxazole (C-2)

To a suspension of C-1 (1.6 g, 9.7 mmol) in POCl₃ (4.5 mL, 48.4 mmol) was added PCl₅ (2.2 g, 10.6 mmol) and about 10 mL CH₂Cl₂. After stirring overnight, the solvents were removed by rotary evaporation, the residue was partitioned between CH₂Cl₂ and 5% aqueous Na₂CO₃. The layers were separated, the organic was washed with water, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexanes) to provide C-2 as a white solid. Data for C-2: LC/MS: rt = 2.28 min; m/z (M+H) = 168.0 found; 168.0 required.

10

SCHEME D



2,5-dichloro-1,3-benzoxazole (D-1)

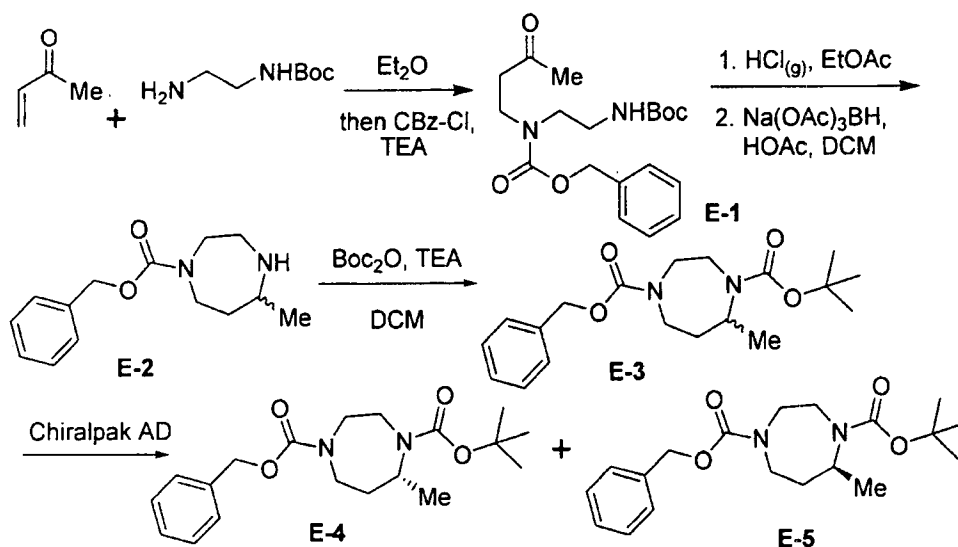
To a suspension of 5-chloro-2-mercaptobenzoxazole (5.0 g, 26.9 mmol) in POCl₃ (12.6 mL, 135 mmol) was added PCl₅ (6.2 g, 129.6 mmol) and about 20 mL CH₂Cl₂. After stirring 5 days, the solvents were removed by rotary evaporation, the residue was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated, the organic was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was dissolved in a minimum amount of CHCl₃, hexanes were added, and a small amount of solids were filtered off. The filtrate was concentrated to provide D-1 as a white solid. Data for D-1: LC/MS: rt = 2.38 min; m/z (M+H) = 188.0 found; 188.0 required.

20

25

SCHEME E

ub



methyl ketone (E-1)

A solution of Boc-ethylenediamine (20.0 g, 125 mmol) in 250 mL Et₂O was treated dropwise with 10.2 mL (125 mmol) methyl vinyl ketone and was allowed to stir 24 h.

- 5 The reaction was then cooled to 0°C and 22.6 mL (162 mmol) triethylamine was added, followed by 19.6 mL (137 mmol) benzyl chloroformate. The reaction was allowed to slowly warm to room temperature with stirring overnight. The reaction was diluted with EtOAc, washed with an aqueous 10% citric acid solution, then with saturated NaHCO₃, and then brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide E-1 as a pale yellow oil.
- 10 Data for E-1: LC/MS: rt = 2.22 min, m/z (M+H) = 265.2 found; 365.2 required (see loss of Boc group).

benzyl 5-methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate (E-2)

- A solution of 39.0 g (107 mmol) E-1 in 300 mL EtOAc was saturated with
- 15 HCl(g), the flask was capped and allowed to stir 2 h. The solvents were removed by rotary evaporation, the residue was dissolved in 1M HCl, washed with Et₂O, basified with NaOH, and extracted three times with 2:1 CHCl₃/EtOH. The combined organic phases were washed with brine, concentrated, dissolved in CH₂Cl₂ and filtered to provide 19.2 g of a brown oil. This material was dissolved in 200 mL CH₂Cl₂ and to this was added 5 mL of HOAc. After stirring
- 20 for 2 h, 23.1 g (109 mmol) of Na(OAc)₃BH was added and the resultant mixture was stirred 48 h at room temperature. Some of the solvent was removed by rotary evaporation, and the residue was dumped into a separatory funnel containing a saturated NaHCO₃ solution and 2:1 CHCl₃/EtOH. The layers were separated, and the aqueous was extracted twice more with 2:1 CHCl₃/EtOH. The combined organic layers were washed with a minimum amount of brine,

WAT

concentrated, dissolved in CH_2Cl_2 , filtered and concentrated to provide E-2 as a brown oil. Data for E-2: LC/MS: $\text{rt} = 1.12$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 249.1 found; 249.2 required.

1-benzyl 4-*tert*-butyl 5-methyl-1,4-diazepane-1,4-dicarboxylate (E-3)

5 To a solution of 23.8 g (96 mmol) of E-2 in 200 mL CH_2Cl_2 was added 26.7 mL (192 mmol) triethylamine and 25.1 g (115 mmol) di-*tert*-butyl dicarbonate. After stirring overnight at room temperature, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 and dumped into a separatory funnel, washed with a saturated NaHCO_3 solution, dried over Na_2SO_4 , and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc/hexanes) to
10 provide E-3 as a colorless oil. Data for E-3: LC/MS: $\text{rt} = 2.64$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 249.2 found; 349.4 required (see loss of Boc group).

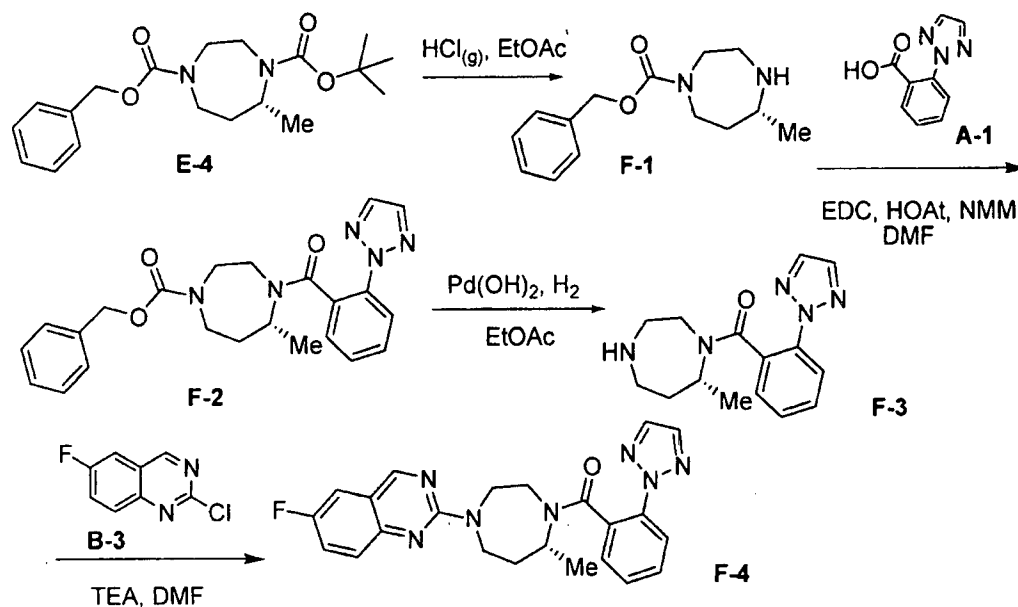
1-benzyl 4-*tert*-butyl (5*R*)-5-methyl-1,4-diazepane-1,4-dicarboxylate (E-4) and 1-benzyl 4-*tert*-butyl (5*S*)-5-methyl-1,4-diazepane-1,4-dicarboxylate (E-5)

15 The enantiomers of E-3 were separated preparatively on a 10 cm x 50 cm Chiralpak AD column by isocratic elution with 60% EtOH and 40% hexanes (containing 0.1% diethylamine) at a flow rate of 175 mL/minute. Approximately 6 g of E-3 could be separated in one run under these conditions. Analytical analysis was performed on a 0.46 cm x 25 cm Chiralpak AD column with 60% EtOH and 40% hexanes (containing 0.1% diethylamine) at a
20 flow rate of 1 mL/minute. The first enantiomer to elute (E-4), believed to be the (*R*)-enantiomer, is the desired isomer and had a retention time of 4.12 minutes. It was a colorless gum of > 98% ee. The second enantiomer to elute (E-5), believed to be the (*S*)-enantiomer, is the undesired isomer and had a retention time of 4.82 minutes. It was a colorless gum of ~ 90 % ee.

25

SCHEME F

V8



benzyl (5*R*)-5-methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate (F-1)

A solution of 15.0 g (43.0 mmol) E-4 in 350 mL EtOAc was saturated with HCl(g), the flask was capped and allowed to stir 15 minutes. The solution was again saturated with HCl(g), the flask was capped and allowed to stir 30 minutes before the volatiles were removed by rotary evaporation to provide 13.0 g of the hydrochloride salt of F-1 as a colorless gum. Data for F-1: LC/MS: *rt* = 1.10 min; *m/z* (*M* + *H*) = 249.2 found; 249.3 required.

benzyl (5*R*)-5-methyl-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane-1-carboxylate (F-2)

To a solution of 12.0 g (42.3 mmol) of the hydrochloride salt of F-1, 8.8 g (46.6 mmol) A-1, 6.92 g (50.8 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and 18.6 mL (169 mmol) *N*-methylmorpholine in 200 mL of DMF was added 12.2 g (63.5 mmol) EDC and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was partitioned between EtOAc and 10% aqueous KHSO₄, washed with water, saturated aqueous NaHCO₃, water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The previous acidic and basic layers were extracted again with EtOAc. The organic extract was washed with brine, dried, concentrated and combined with the organic residue from above. The total amount of residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide F-2 as a colorless oil. Data for F-2: LC/MS: *rt* = 2.25 min; *m/z* (*M* + *H*) = 420.3 found; 420.5 required.

(7*R*)-7-methyl-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (F-3)

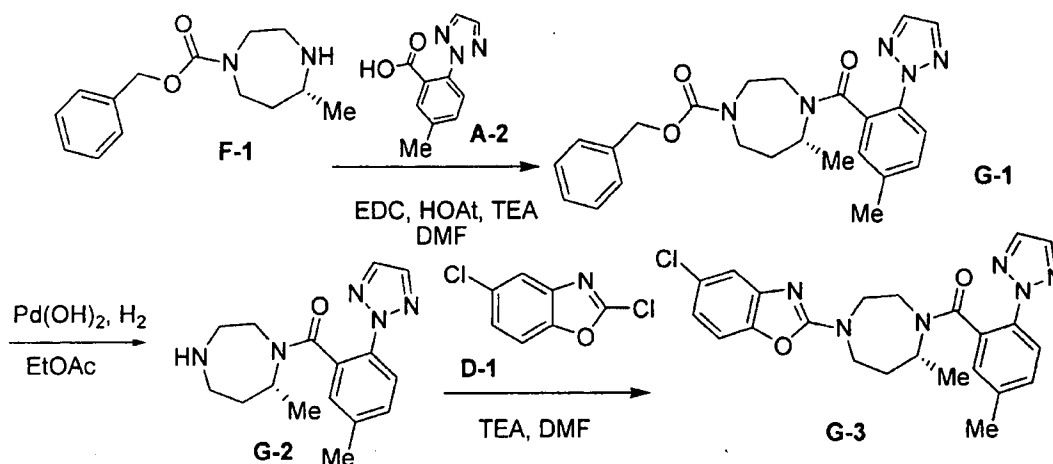
A round bottom flask containing a solution of 12.2 g (29.0 mmol) F-2 in 250 mL EtOAc was evacuated under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N₂. To the flask was then added 20.4 g of 20% Pd(OH)₂ on carbon. The flask was again evacuated

under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N₂, and then three times with H₂. The reaction was stirred under an atmosphere of H₂ overnight, then filtered through a pad of celite, rinsing with EtOAc followed by MeOH. The filtrate was concentrated to provide F-3 as a white solid. Data for F-3: LC/MS: rt = 0.81 & 1.01 min (see two conformers under these conditions); *m/z* (M + H) = 286.2 found; 286.3 required.

6-fluoro-2-[(5*R*)-5-methyl-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]quinazoline (F-4)

To 3.0 g (10.5 mmol) F-3 in 50 mL DMF was added 4.40 mL (31.5 mmol) triethylamine and 1.92 g (10.5 mmol) B-3 and the mixture was heated in an oil bath at 75°C for 4 h, the temperature of the bath was decreased to 50°C and the reaction was stirred overnight at that temperature. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃, water, brine and dried over MgSO₄. Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc) to provide F-4 as a yellow solid. Data for F-4: LC/MS: rt = 1.88 & 1.95 min (see two conformers under these conditions); *m/z* (M + H) = 432.2 found; 432.2 required; HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 432.1949 found; 432.1943 required.

SCHEME G



benzyl (5*R*)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-carboxylate (G-1)

To a solution of 22.3 g (78 mmol) of the hydrochloride salt of F-1, 15.9 g (78 mmol) A-2, 12.8 g (94 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and 43.1 mL (392 mmol) *N*-methylmorpholine in 300 mL of DMF was added 22.5 g (118 mmol) EDC and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by

SD

rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide G-1 as a colorless gum. Data for G-1: LC/MS: $rt = 2.22$ min; m/z ($M + H$) = 434.2 found; 434.2 required.

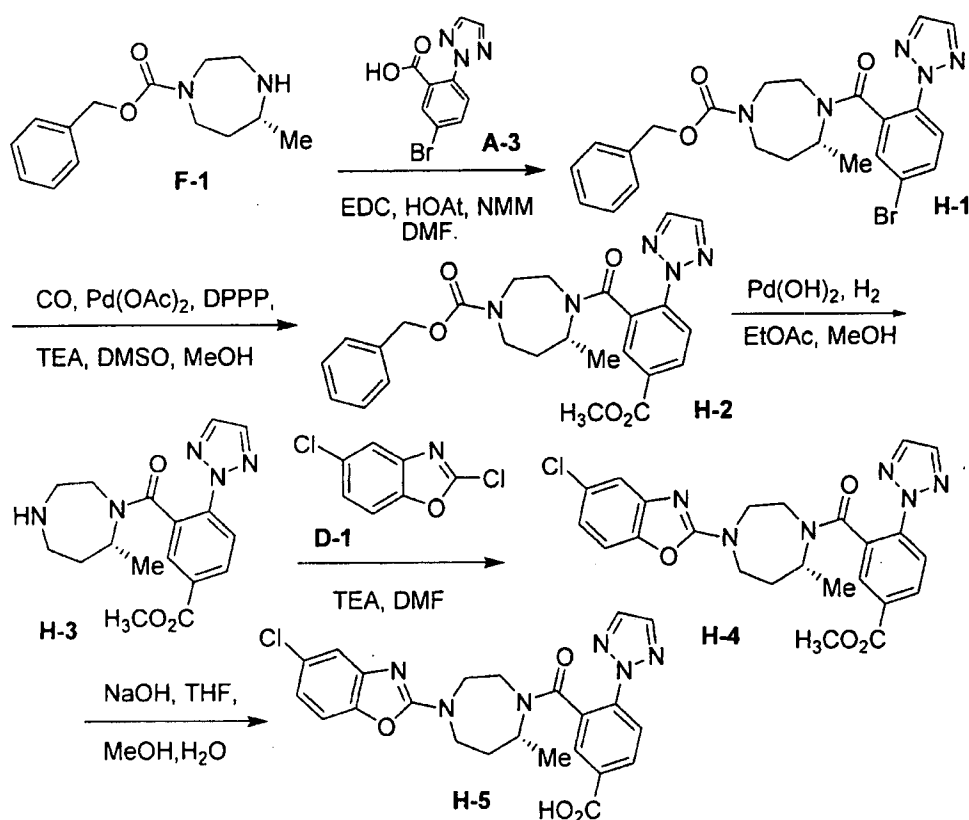
5 (7R)-7-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (G-2)

A round bottom flask containing a solution of 29.6 g (68.3 mmol) G-1 in 300 mL EtOAc and 200 ml MeOH was evacuated under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N_2 . To the flask was then added 2.4 g of 20% $Pd(OH)_2$ on carbon. The flask was again evacuated under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N_2 , and
10 then three times with H_2 . The reaction was stirred under an atmosphere of H_2 for three days, then filtered through a pad of celite, rinsing with EtOAc followed by MeOH. The filtrate was concentrated to provide G-2 as a white foam. Data for G-2: LC/MS: $rt = 0.96$ & 1.13 min (see two conformers under these conditions); m/z ($M + H$) = 300.0 found; 300.2 required.

15 5-chloro-2-[(5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]-1,3-benzoxazole (G-3)

To 21.0 g (70.1 mmol) G-2 in 250 mL DMF was added 29.3 mL (210 mmol) triethylamine and 13.2 g (70.1 mmol) D-1 and the mixture was heated in an oil bath at $75^\circ C$ for 2 h. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with EtOAc, washed with
20 saturated aqueous $NaHCO_3$, water, brine and dried over $MgSO_4$. Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc) to provide a gum. The gum was stirred in a mixture of 150 ml EtOAc and 300 ml hexanes overnight. Filtration provided G-3 as a white solid. Data for G-3: LC/MS: $rt = 2.29$ min; m/z ($M + H$) = 451.1 found; 451.2 required; HRMS (APCI) m/z ($M+H$) 451.1631 found; 451.1644
25 required.

SCHEME H



benzyl (5R)-4-[5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-5-methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate (H-1)

To a solution of 2.5 g (8.8 mmol) of the hydrochloride salt of F-1, 2.35 g (8.8 mmol) A-3, 1.43 g (10.5 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and 4.83 mL (43.9 mmol) *N*-methylmorpholine in 35 mL of DMF was added 2.52 g (13.2 mmol) EDC and the reaction was stirred overnight at room temperature. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide H-1 as a white solid. Data for H-1: LC/MS: rt = 2.28 & 2.34 min (see two conformers under these conditions); *m/z* (M + H) = 498.1 found; 498.1 required.

benzyl (5R)-4-[5-(methoxycarbonyl)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-5-methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate (H-2)

Carbon monoxide was bubbled through a solution of 2.63 g (5.3 mmol) of H-1, 118 mg (0.53 mmol) palladium(II) acetate, 218 mg (0.53 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, and 2.21 mL (15.8 mmol) triethylamine in 20 mL of methanol and 10 mL of DMSO at 80 °C for 10 minutes. The reaction was then placed under a balloon of carbon monoxide and stirred at 80 °C overnight. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous

52

NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide H-2 as a colorless gum. Data for H-2: LC/MS: *rt* = 2.10 & 2.16 min (see two conformers under these conditions); *m/z* (M + H) = 478.1 found; 478.2 required.

5 methyl 3-{[(7*R*)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl]carbonyl}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoate (H-3)

A round bottom flask containing a solution of 750 mg (1.57 mmol) H-2 in 100 mL EtOAc and 20 mL MeOH was evacuated under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N₂. To the flask was then added 1.1 g of 20% Pd(OH)₂ on carbon. The flask
10 was again evacuated under reduced pressure and purged three times with an atmosphere of N₂, and then three times with H₂. The reaction was stirred under an atmosphere of H₂ for 24 hours, then filtered through a pad of celite, rinsing with EtOAc followed by MeOH. The filtrate was concentrated to provide H-3 as a colorless gum. Data for H-3: LC/MS: *rt* = 1.01 & 1.13 min (see two conformers under these conditions); *m/z* (M + H) = 344.1 found; 344.2 required.

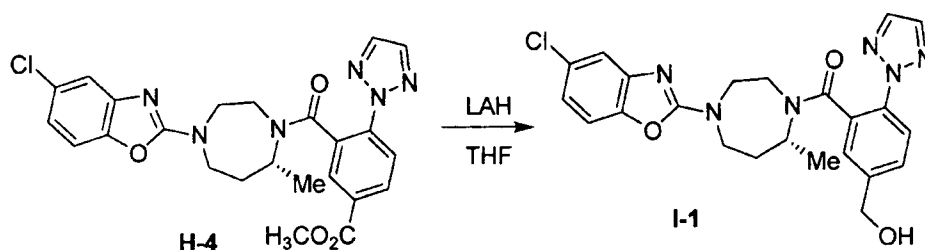
15 methyl 3-{[(7*R*)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl]carbonyl}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoate (H-4)

To 540 mg (1.57 mmol) H-3 in 10 mL DMF was added 0.22 mL (1.57 mmol) triethylamine and 310 mg (1.65 mmol) D-1 and the mixture was heated in an aluminum block at
20 50°C overnight. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃, water, brine and dried over MgSO₄. Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc) to provide H-4 as a white solid. Data for H-4: LC/MS: *rt* = 2.24 min; *m/z* (M + H) = 495.1 found; 495.2 required. HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 495.1561 found; 495.1542
25 required.

3-{[(7*R*)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl]carbonyl}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid (H-5)

To 120 mg (0.24 mmol) H-4 in 20 mL each of MeOH/THF/H₂O was added 1.94
30 mL (1.94 mmol) 1M aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was concentrated to remove organic solvents then diluted with EtOAc, washed with 1M NaOH three times. Aqueous layers were acidified with 1M HCl, washed three times with EtOAc, organics were combined and washed with water, brine and dried over MgSO₄. Following concentration by rotary evaporation, the residue was suspended in
35 Et₂O/hexanes and concentrated to provide H-5 as a white solid. Data for H-5: LC/MS: *rt* = 1.94 min; *m/z* (M + H) = 481.1 found; 481.1 required. HRMS (APCI) *m/z* (M+H) 481.1409 found; 481.1386 required.

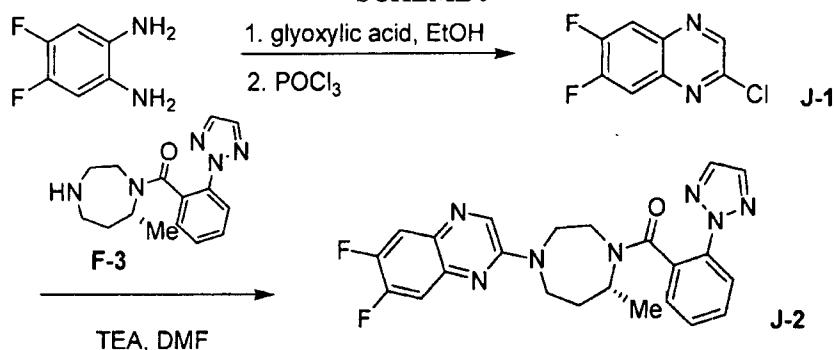
SCHEME I



[3-{{(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl}carbonyl}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol (I-1)

To 400 mg (0.81 mmol) H-4 in 10 mL of THF was added 0.70 mL (1.62 mmol) 2.3M lithium aluminum hydride solution in THF and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was quenched with water then diluted with EtOAc, washed with 1M HCl, water, brine and dried over MgSO₄. Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc), concentrated, suspended in Et₂O/hexanes and concentrated again to provide I-1 as a white solid. Data for I-1: LC/MS: rt = 1.86 min; *m/z* (M + H)⁺ = 467.1 found; 467.2 required. HRMS (APCI) *m/z* (M+H)⁺ 467.1623 found; 467.1593 required.

SCHEME J



2-Chloro-6,7-Difluoroquinoxaline (J-1)

A solution of 4,5-difluoro-1,2-phenylenediamine (3g, 20.82 mmol) in EtOH (100 ml) was treated with glyoxylic acid (2.34 mL, 21.02 mmol, 50 wt % in water) and heated to reflux for 3h. The mixture was cooled to 0 °C and the solid was collected by filtration. This material was diluted with POCl₃ (29.1 ml, 312 mmol) and stirred at reflux for 1h. The reflux condenser was removed and a stream of N₂ gas was blown over the mixture as it was allowed to concentrate. The residue was diluted with DCM, cooled to 0 °C and 5% aqueous Na₂CO₃ was added slowly. The mixture was poured into a separatory funnel and the layers were separated. The organic phase was washed with 5% aqueous Na₂CO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude material was dissolved in CHCl₃, treated with 12g of silica gel and

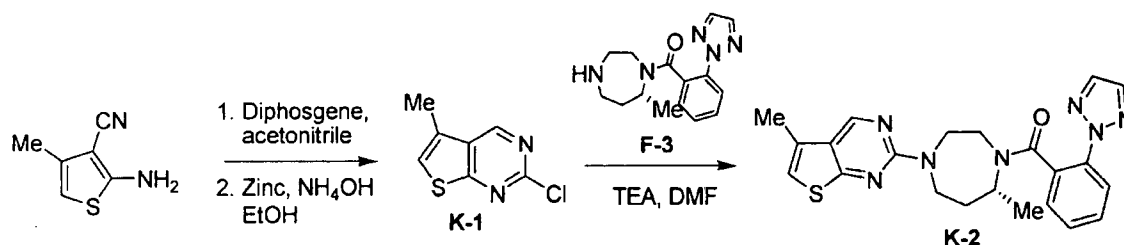
concentrated to a fine powder. This was loaded on silica gel and purified by isocratic elution (10% EtOAc in DCM) to yield J-1 as an off-white solid. Data for J-1: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.8 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (m, 1H) ppm.

5 6,7-difluoro-2-((5*R*)-5-methyl-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)quinoxaline (J-2)

To 711 mg (2.5 mmol) F-3 in 10 mL DMF was added 1.04 mL (7.5 mmol) triethylamine and 500 mg (2.5 mmol) J-1 and the mixture was heated in an aluminum block at 75°C for five hours. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO_3 , water, brine and dried over MgSO_4 . Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc) concentrated, suspended in Et₂O/hexanes and concentrated again to provide J-2 as a yellow solid. Data for J-2: LC/MS: t_r = 2.20 min; m/z ($M + H$) = 450.0 found; 450.2 required. HRMS (APCI) m/z ($M+H$) 450.1862 found; 450.1848 required.

15

SCHEME K



2-chloro-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine (K-1)

To 1.5 g (10.9 mmol) of 2-amino-4-methylthiophene-3-carbonitrile in acetonitrile (9 mL) was added 2.0 mL (16.3 mmol) of diphosgene and the mixture was heated in a sealed tube at 100°C for 15 hours. After cooling to room temperature, the reaction was poured into water slowly and partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with saturated NH_4Cl , dried over MgSO_4 and concentrated. The residual yellow solid was dissolved in ethanol (30 mL) and to this suspension was added 2.4 g (36.1 mmol) of zinc dust and 3.1 mL (22.6 mmol) of ammonium hydroxide and the reaction was heated to 78°C for 1 hour. After cooling the reaction mixture to ambient temperature, the mixture was filtered through celite, partitioned between EtOAc and water, and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated and the residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford K-1 as an off-white solid. Data for K-1: LC/MS: t_r = 2.03 min; m/z ($M + H$) = 185.1 found; 185.0 required.

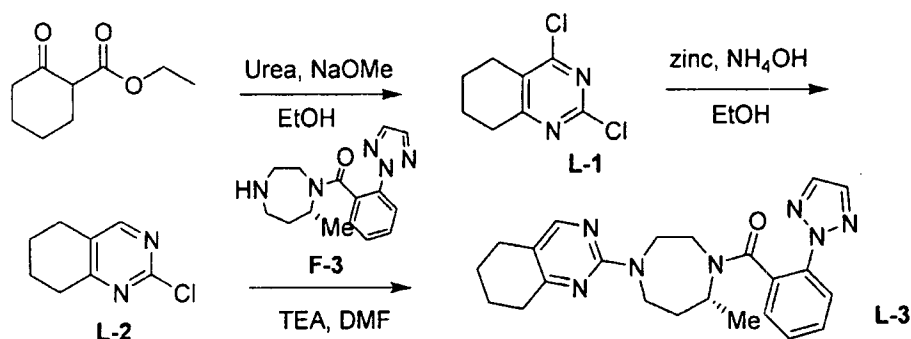
30



5-methyl-2-[(5*R*)-5-methyl-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]thieno[2,3-*d*]pyrimidine (K-2)

To 27 mg (0.15 mmol) of 2-chloro-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine and 42 mg (0.15 mmol) of F-3 in DMF (1.0 mL) was added 0.1 mL (0.73 mmol) of triethylamine and the mixture was heated at 90°C for 15 hours. After cooling to room temperature, the reaction was poured into water and partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with saturated NH₄Cl, dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford K-2 as an off-white foamy solid. Data for K-2: LC/MS: *rt* = 2.68 min; *m/z* (*M* + *H*) = 434.1 found; 434.2 required; HRMS *m/z* (*M*+*H*) = 434.1769 found; 434.1764 required.

SCHEME L



2,4-dichloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (L-1)

To 10.0 g (58.8 mmol) of ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate in ethanol (200 mL) was added 29.4 mL (118 mmol) of sodium methoxide and 4.6 g (76 mmol) of urea and the mixture was heated at 80°C for 15 hours. After cooling to room temperature, a white solid was filtered off and washed several times with cold diethyl ether. After drying under high vacuum, the white solid was dissolved in neat phosphorous oxychloride (77 mL) and heated to 120°C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the excess phosphorous oxychloride was removed via rotary evaporation. The residue was partitioned between EtOAc (400 mL) and water (200mL) and the organic phase was washed sequentially with saturated NaHCO₃ (200 mL) and brine (200mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford L-1 as a slightly yellow solid. Data for L-1: LC/MS: *rt* = 2.49 min; *m/z* (*M* + *H*) = 203.1 found; 203.0 required.

2-chloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (L-2)

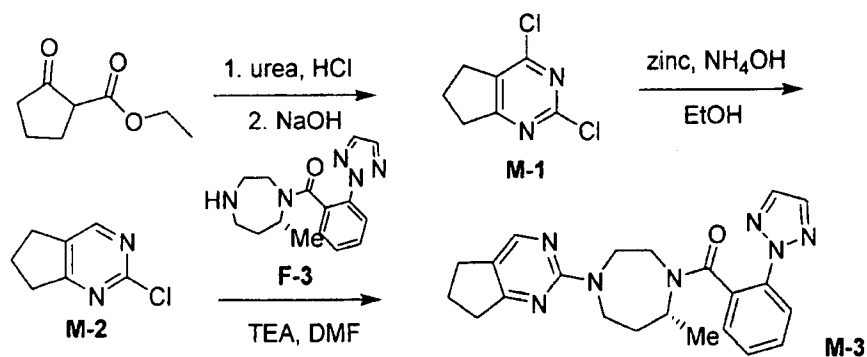
56

4.7 g (23.1 mmol) of L-1 was de-chlorinated in an analogous fashion described for K-1 to yield L-2 as a white solid. Data for L-2: LC/MS: $r_t = 1.92$ min; m/z (M + H) = 169.2 found; 169.1 required.

5 2-[(5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (L-3)

284 mg (1.68 mmol) of L-2 and 400 mg (1.40 mmol) of F-3 were coupled in an analogous fashion described for K-2 to yield L-3 as a white solid. Data for L-3: LC/MS: $r_t = 1.73$ min; m/z (M + H) = 418.1 found; 418.2 required; HRMS m/z (M+H) = 418.2348 found; 418.2355 required.

SCHEME M



2,4-dichloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine (M-1)

To 10 g (64.0 mmol) of ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate in ethanol (130 mL) was added 0.80 mL (9.6 mmol) of concentrated HCl and 5.8 g (96.0 mmol) of urea and the mixture was heated at 80°C for 4 hours. After cooling to room temperature, a solid was filtered off and washed several times with cold diethyl ether. After drying under high vacuum, the white solid was dissolved in 1N NaOH (100 mL) and heated to 110°C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the acidified with 3N HCl to pH 2 and a solid was collected by filtration. The solid was washed with cold diethyl ether and dried under high vacuum overnight (Procedure slightly modified from *Eur. J. Med. Chem.* 1980, 15, 317-322). After drying under high vacuum, the solid was dissolved in neat phosphorous oxychloride (55 mL) and heated to 120°C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the excess phosphorous oxychloride was removed via rotary evaporation. The residue was partitioned between EtOAc (400 mL) and water (200mL) and the organic phase was washed sequentially with saturated NaHCO₃ (200 mL) and brine (200mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford M-1 as a white solid. Data for M-1: LC/MS: $r_t = 2.40$ min; m/z (M + H) = 189.1 found; 189.0 required.

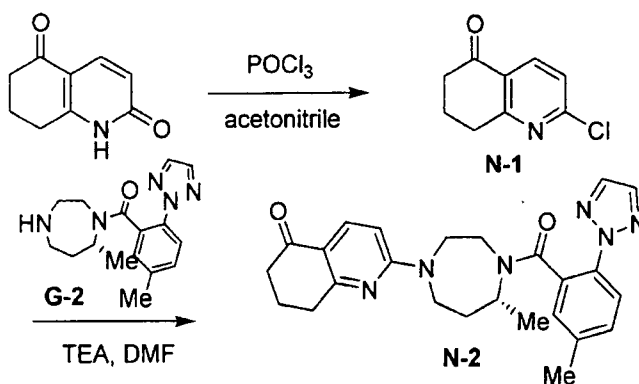
2-chloro-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine (M-2)

4.2 g (22.2 mmol) of M-1 was de-chlorinated in an analogous fashion described for K-1 to yield M-2 as a white solid. Data for M-2: LC/MS: rt = 1.22 min; m/z (M + H) = 155.1 found; 155.0 required.

2-[(5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine (M-3)

32.5 mg (0.21 mmol) of M-2 and 30 mg (0.105 mmol) of F-3 were coupled in an analogous fashion described for K-2 to yield M-3 as a white solid. Data for M-3: LC/MS: rt = 1.88 min; m/z (M + H) = 404.4 found; 404.2 required; HRMS m/z (M+H) = 404.2204 found; 404.2199 required.

SCHEME N

2-chloro-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-one (N-1)

To 200 mg (1.23 mmol) of 7,8-dihydroquinoline-2,5(1H,6H)-dione in acetonitrile (6.1 mL) was added 1.14 mL (12.3 mmol) of phosphorous oxychloride and the mixture was heated at 65°C for 3 hours. The reaction was cooled to room temperature and the excess phosphorous oxychloride was removed via rotary evaporation. The residue was partitioned between EtOAc (400 mL) and water (200mL) and the organic phase was washed sequentially with saturated NaHCO₃ (200 mL) and brine (200mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated to afford N-1 as a beige solid. Data for N-1: LC/MS: rt = 1.64 min; m/z (M + H) = 182.1 found; 182.0 required.

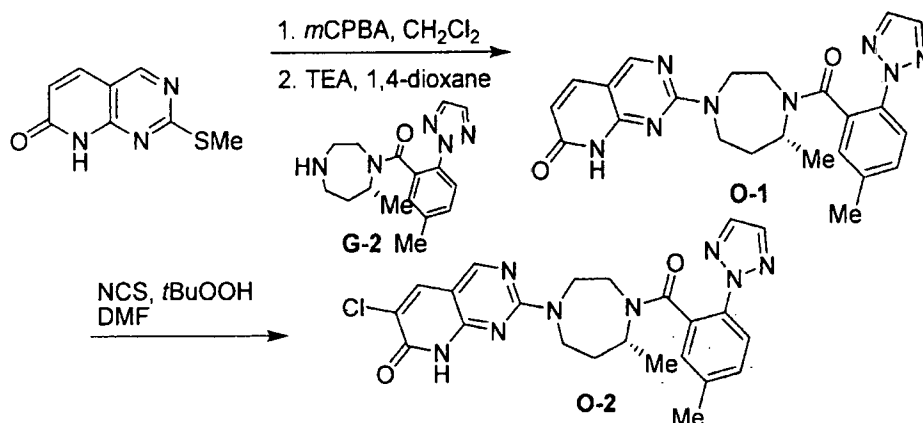
2-[(5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-one (N-2)

36.4 mg (0.21 mmol) of N-1 and 50 mg (0.105 mmol) of G-2 were coupled in an analogous fashion described for K-2 to yield N-2 as a white solid. Data for N-2: LC/MS: rt =

56

1.88 min; m/z ($M + H$) = 445.1 found; 445.2 required; HRMS m/z ($M+H$) = 445.2357 found; 445.2352 required.

SCHEME O



5 2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (O-1)

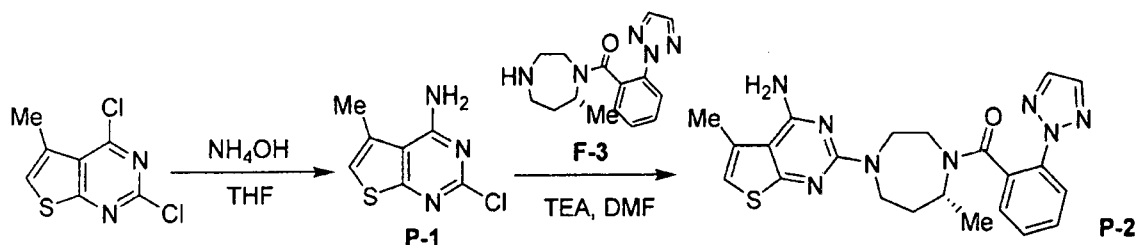
To 670 mg (3.47 mmol) of 2-(methylthio)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (synthesized via procedures found in *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4606-4616) in CH₂Cl₂ (17 mL) was added 1.55 g (6.93 mmol) of mCPBA and the mixture stirred at ambient temperature for 1
10 hour. The reaction was concentrated directly and redissolved in dioxane (10 mL). To this solution was added 675 mg (2.25 mmol) of G-2 and 2.4 mL (17.3 mmol) of triethylamine. The reaction was heated to 100°C for 6 hours. The reaction was cooled to ambient temperature, quenched with saturated NH₄Cl and extracted with EtOAc (4 x 20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography
15 (EtOAc/hexanes) to afford O-1 as a solid. Data for O-1: LC/MS: rt = 2.01 min; m/z ($M + H$) = 445.4 found; 445.2 required.

6-chloro-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one (O-2)

20 To 660 mg (1.49 mmol) of O-1 in DMF (7.4 mL) was added 347 mg (2.60 mmol) of N-chlorosuccinimide (NCS) and 108 mg (0.45 mmol) of benzoyl peroxide and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The reaction was diluted with EtOAc (75 mL) and washed with water (4 x 30 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford O-2 as a
25 white solid. Data for O-2: LC/MS: rt = 2.19 min; m/z ($M + H$) = 479.1 found; 479.2 required; HRMS m/z ($M+H$) = 479.1748 found; 479.1710 required.

SCHEME P

59



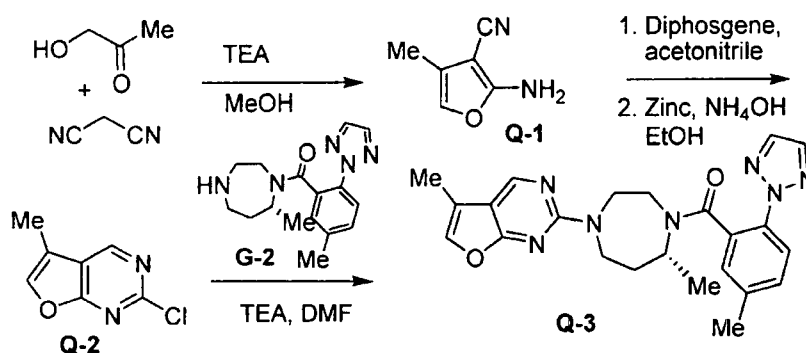
2-chloro-5-methylthieno[2,3]pyrimidin-4-amine (P-1)

To a solution of 2,4-dichloro-5-methylthieno[2,3]pyrimidine (0.20 g, 0.9 mmol) in 5 mL THF was added ammonium hydroxide (0.57 g, 4.5 mmol) and stirred at room temperature over two days. The system was then partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO₄ concentrated and purified using normal phase chromatography (0-75% EtOAc/hexanes) to afford P-1 as a bone powder. Data for P-1: LC/MS: *rt* = 1.48 min; *m/z* (M + H) = 200.1 found; 200.1 required.

5-methyl-2-(4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3]pyrimidin-4-amine (P-2)

To a solution of P-1 (0.09 g, 0.49 mmol) and F-3 (0.15 g, 0.54 mmol) in 2 mL DMF was added triethylamine (0.25 g, 2.5 mmol) and the system was heated in the microwave at 185°C for 40 minutes. The system was then partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO₄ concentrated and purified using normal phase chromatography (EtOAc/hexanes) to afford P-2 as a white foam. Data for P-2: LC/MS: *rt* = 1.45 min; *m/z* (M + H) = 449.1 found; 449.1 required. HRMS *m/z* (M+H) = 449.1869 found; 449.1867 required.

SCHEME Q



2-amino-4-methyl-3-furonitrile (Q-1)

To a solution of hydroxyacetone (1.0 g, 13.5 mmol) in 45 mL MeOH was added a solution of malonitrile (0.9 g, 13.5 mmol) in TEA (1.36 g, 13.5 mmol) and 10 mL MeOH. After stirring overnight at room temperature, the solvents were removed by rotary evaporation to give

Q-1 as a brown semi-solid. Data for Q-1: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 3H), 4.71 (br s, 2H), 6.57 (s, 1H).

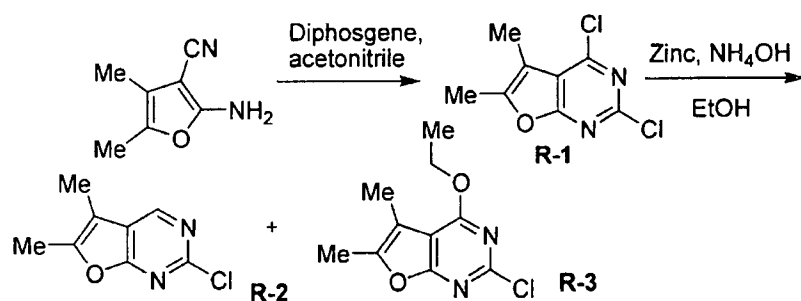
2-chloro-5-methylfuro[2,3]pyrimidine (Q-2)

To a solution of Q-1 (1.6 g, 13.1 mmol) in 13 mL ACN in a sealed tube was added diphosgene (3.9 g, 19.6 mmol) and heated to 95°C overnight. The system was cooled to ambient temperature and the contents were partitioned between EtOAc/DCM and water, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford a brown oil. To a solution of this brown oil (1.0 g, 4.9 mmol) in 30 mL EtOH was added zinc dust (2.6 g, 39.4 mmol), ammonium hydroxide (3.0 g, 24.6 mmol) and heated to 78°C for 0.5h. The system was then cooled and filtered through a pad of celite. The filtrate was then partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO_4 , concentrated and purified via normal phase chromatography (EtOAc/hexanes) to afford Q-2 as a yellow crystalline solid. Data for Q-2: LC/MS: t_r = 1.65 min; m/z (M + H) = 169.0 found; 169.0 required.

5-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3]pyrimidine (Q-3)

To a solution of Q-2 (0.02 g, 0.14 mmol) and G-2 (0.04 g, 0.14 mmol) in 2 mL DMF was added triethylamine (0.07 g, 0.71 mmol) and the system was heated in the microwave at 120°C for 25 minutes. The reaction contents were filtered and purified by reverse phase conditions (5% $\rightarrow$ 95% 0.1% TFA in water: 0.1% TFA in ACN) followed by free basing with saturated sodium carbonate to afford Q-3 as a bone foam. Data for Q-3: LC/MS: t_r = 2.55 min; m/z (M + H) = 432.3 found; 432.4 required. HRMS m/z (M+H) = 432.2144 found; 432.2143 required.

SCHEME R

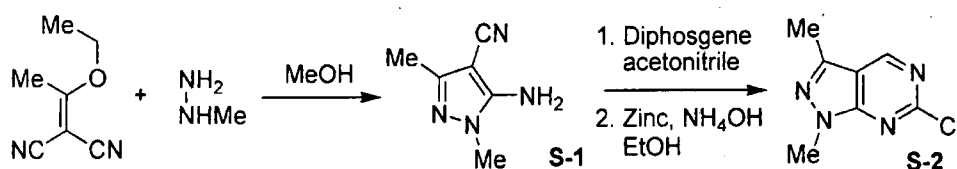


2-chloro-5,6-dimethylfuro[2,3]pyrimidine (R-2) and 2-chloro-4-ethoxy-5,6-dimethylfuro[2,3]pyrimidine (R-3)

To a solution of 2-amino-4,5-dimethyl-3-furonitrile (1.0 g, 7.3 mmol) in 7 mL ACN in a sealed tube was added diphosgene (3.9 g, 19.6 mmol) and heated to 95°C overnight.

The system was cooled to ambient temperature and the contents were partitioned between EtOAc/DCM and water, dried over MgSO_4 , concentrated and purified using normal phase chromatography (0-100% EtOAc/hexanes) to afford R-1 as a pink solid. To this solid (0.23 g, 1.0 mmol) in 8 mL EtOH was added Zinc dust (0.56 g, 8.6 mmol), ammonium hydroxide (0.67 g, 5.4 mmol) and heated to 78°C overnight. The system was then cooled and filtered through a pad of celite. The filtrate was then partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO_4 and concentrated to afford a mixture of R-2 and R-3 as a tan solid that was carried on as is. Data for R-2: LC/MS: $r_t = 2.04$ min; m/z (M + H) = 183.0 found; 183.0 required. Data for R-3: LC/MS: $r_t = 3.19$ min; m/z (M + H) = 227.1 found; 227.0 required.

SCHEME S

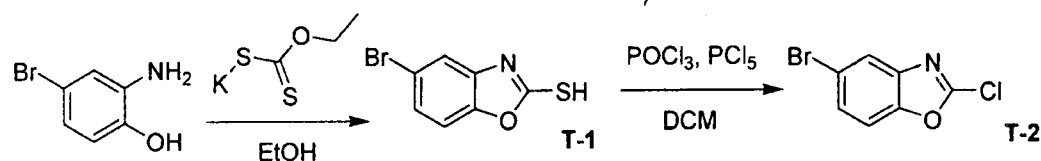
5-amino-1,3-dimethylpyrazole-4-carbonitrile (S-1)

To a solution of (1-ethoxyethylidene)malonitrile (4.0 g, 29.4 mmol) in 75 mL MeOH was added methylhydrazine (1.3 g, 29.4 mmol) and the system was stirred at 65°C for 2h. The reaction contents were poured into a flask containing 1N HCl. After stirring overnight at room temperature, the solvents were removed by rotary evaporation to give a brown semi-solid. This material was partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford S-1 as a tan powder. Data for S-1: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.13 (br s, 2H).

6-chloro-1,3-dimethylpyrazolo[3,4]pyrimidine (S-2)

To a solution of S-1 (1.0 g, 7.3 mmol) in 7 mL ACN in a sealed tube was added diphosgene (2.1 g, 11.0 mmol) and heated to 95°C overnight. The system was cooled to ambient temperature and the contents were partitioned between EtOAc/DCM and water, dried over MgSO_4 , concentrated and purified using normal phase chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a white crystalline powder. To a solution of this white crystalline powder (0.37 g, 1.7 mmol) in 12 mL EtOH was added Zinc dust (0.9 g, 13.9 mmol), ammonium hydroxide (1.1 g, 8.7 mmol) and heated to 78°C for 0.5h. The system was then cooled and filtered through a pad of celite. The filtrate was partitioned between EtOAc and water, dried over MgSO_4 , and concentrated to afford S-2 as a yellow solid. Data for S-2: LC/MS: $r_t = 1.31$ min; m/z (M + H) = 183.1 found; 183.0 required

SCHEME T



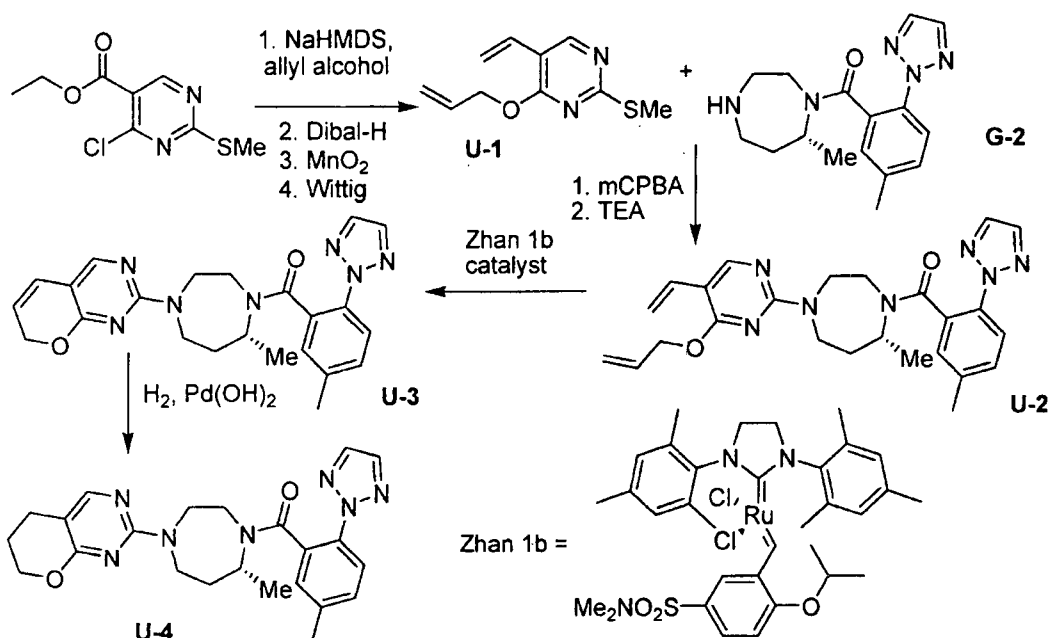
5-bromo-1,3-benzoxazole-2-thiol (T-1)

To a solution of 2-amino-4-bromophenol (3.0 g, 15.9 mmol) in 45 mL EtOH was added potassium ethylxanthate (5.1 g, 31.9 mmol) and the system was stirred at 80°C for 3h, cooled to room temperature and stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo* and then dissolved in water and acidified with acetic acid resulting in precipitate formation. This precipitate was collected by filtration which afforded T-1 as a grayish white powder. Data for T-1: LC/MS: *rt* = 2.17 min; *m/z* (M+H) = 230.0 found; 230.0 required.

5-bromo-2-chloro-1,3-benzoxazole (T-2)

To a solution of T-1 (1.8 g, 7.8 mmol) in 6 mL DCM was added phosphorous oxychloride (6.0 g, 39.1 mmol) followed by phosphorous pentachloride (2.4 g, 11.7 mmol) and the system was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the reaction contents were partitioned between DCM, a saturated solution of sodium bicarbonate, and water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated and purified using normal phase chromatography (EtOAc/Hexanes) to afford T-2 as a white solid. Data for T-2: LC/MS: *rt* = 2.37 min; *m/z* (MS) = 232.9 found; 232.9 required.

SCHEME U



4-(allyloxy)-2-(methylthio)-5-vinylpyrimidine (U-1)

To 3.0 g (12.9 mmol) of ethyl 4-chloro-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate in THF (65 mL) was added 1.12 g (19.3 mmol) of allyl alcohol and 6.45 mL (12.9 mmol, 2M in THF) NaHMDS. The reaction was stirred at ambient temperature for 2h and quenched with
5 brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x 20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude reaction mixture was re-dissolved in THF (50 mL) and 38.7 mL (38.7 mmol, 1M in THF) of diisobutylaluminum hydride was added at ambient temperature. The reaction was quenched after 45 minutes with saturated sodium-potassium tartrate. The aqueous phase was extracted with EtOAc (4 x 50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue
10 was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford an oil. The resulting oil was dissolved in chloroform (31 mL) and to this solution was added 4.1 g (4.7 mmol) of MnO₂. the reaction was stirred at ambient temperature 4h, filtered through celite and concentrated to afford a clear oil. The resulting oil was added in THF (10 mL) to a suspension of 8.3 mL (16.7 mmol, 2M in THF) NaHMDS and 6.8 g (19.0 mmol) methyltriphenylphosphonium bromide in
15 THF (40 mL) and the reaction was stirred 2h. The reaction mixture was quenched with water (50 mL) and extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford an oil. Data for U-1: LC/MS: rt = 2.87 min; *m/z* (M + H) = 208.9 found; 209.1 required.

(5*R*)-1-[4-(allyloxy)-5-vinylpyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (U-2)

To 500 mg (2.40 mmol) of U-1 in CH₂Cl₂ (12.0 mL) was added 1.08 g (4.8 mmol) of *m*CPBA and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The reaction concentrated directly and the residue was dissolved in DMF (10 mL). To the reaction mixture
25 was added 1.67 mL (12.0 mmol) of triethylamine and 1.44 g (4.8 mmol) of G2 and the reaction was heated to 100°C. After 4h, the reaction was cooled and partitioned between EtOAc and water. The combined organics were dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford U-2 as a foamy solid. Data for U-2: LC/MS: rt = 2.30 min; *m/z* (M + H) = 460.3 found; 460.2 required.

2-[(5*R*)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl]-7*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine (U-3)

To 500 mg (1.09 mmol) of U-2 in degassed 1,2-dichloroethane (5.4 mL) was added 0.12 g (4.8 mmol) of Zhan 1b catalyst and the mixture was stirred at ambient temperature
35 for 15 hours. The reaction was partitioned between EtOAc and water, and the combined organics were dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford U-3 as a foamy solid. Data for U-3: LC/MS: rt =

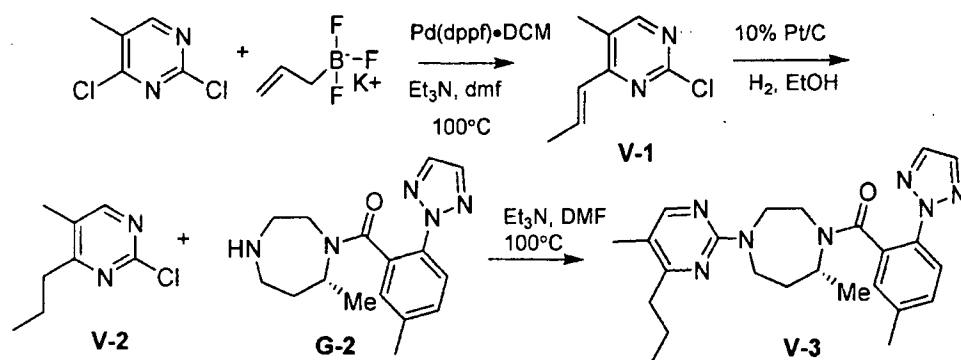
69

1.69 min; m/z ($M + H$) = 432.2 found; 432.2 required; HRMS m/z ($M+H$) = 432.2155 found; 432.2143 required.

2- $\{$ (5*R*)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl $\}$ -6,7-dihydro-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine (U-4)

- To 420 mg (0.97 mmol) of U-3 in degassed ethyl acetate (9.7 mL) was added 68 mg of 20 weight percent palladium hydroxide and the reaction mixture was placed under an atmosphere of hydrogen at ambient temperature. After 2 hours, the reaction was filtered through celite and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford U-4 as a foamy solid. Data for U-4: LC/MS: rt = 1.63 min; m/z ($M + H$) = 434.2 found; 434.1 required; HRMS m/z ($M+H$) = 434.2312 found; 434.2299 required.

SCHEME V



2-chloro-5-methyl-4-[(1*E*)-prop-1-en-1-yl]pyrimidine (V-1)

- To 1.5 g (9.2 mmol) of 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine in DMF (35 mL) was added 1.5 g (10.1 mmol) of potassium allyltrifluoroborate, 150 mg (0.18 mmol) of $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ and 1.54 mL (11 mmol) triethylamine. The reaction was stirred at $100^\circ C$ for 15 hours. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford an oil. Data for V-1: LC/MS: rt = 2.06 min; m/z ($M + H$) = 169.1 found; 169.6 required.

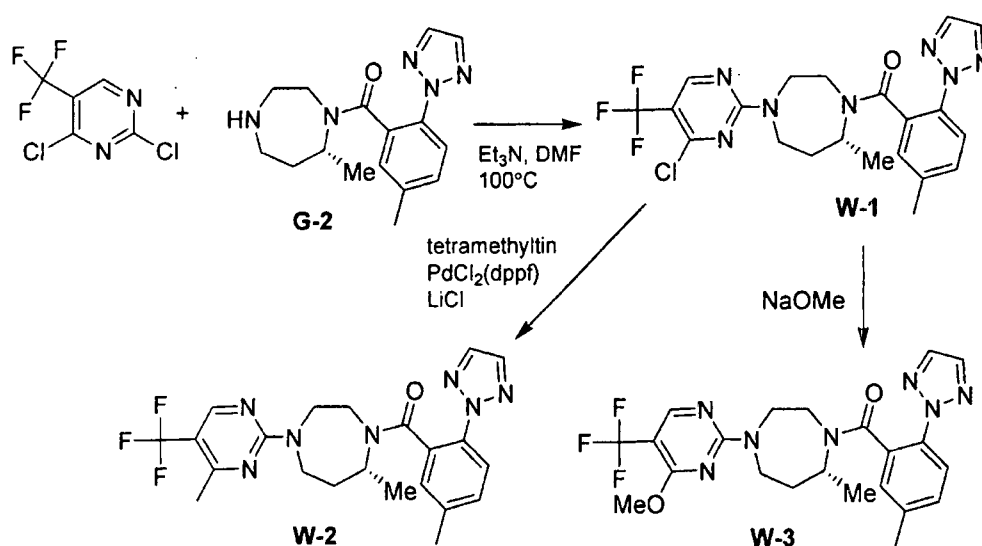
2-chloro-5-methyl-4-propylpyrimidine (V-2)

- To 550 mg (3.26 mmol) of V-1 in ethanol (10 mL) was added 100 mg of 10% platinum on carbon and the mixture was stirred at ambient temperature under balloon pressure hydrogen gas for 15 hours. The reaction was filtered through celite and concentrated to afford an oil. Data for V-2: LC/MS: rt = 2.04 min; m/z ($M + H$) = 171.1 found; 171.6 required.

(5R)-5-methyl-1-(5-methyl-4-propylpyrimidin-2-yl)-4-[5-methyl-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (V-3)

A mixture of 289 mg (0.97 mmol) of G-2, 165 mg (0.97 mmol) of V-2 and 674 μ L (4.83 mmol) triethylamine in DMF (5 mL) was stirred at 100°C for 15 hours. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated.. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a foamy solid. Data for V-3: LC/MS: rt = 2.30 min; m/z (M + H) = 434.2 found; 434.5 required; HRMS m/z (M+H) = 434.2667 found; 434.2663 required.

SCHEME W



(5R)-1-[4-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (W-1)

A mixture of 100 mg (0.33 mmol) of G-2, 87 mg (0.4 mmol) of 2,4-dichloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidine and 233 μ L (1.67 mmol) triethylamine in DMF (2 mL) was stirred at 100°C in a microwave synthesizer for 30 minutes. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a foamy solid. Data for W-1: LC/MS: rt = 2.63 min; m/z (M + H) = 480.1 found; 480.9 required

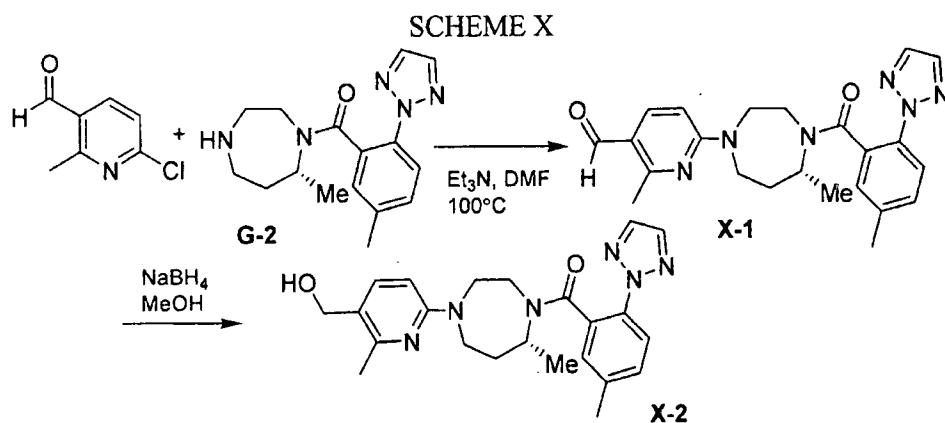
(5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4-diazepane (W-2)

A mixture of 30 mg (0.063 mmol) of W-1, 22 mg (0.125 mmol) tetramethyltin, 5 mg (0.006 mmol) PdCl₂(dppf) and 26 mg (0.625 mmol) LiCl in DMF (1.5 mL) was stirred at 130°C for 30 minutes. An additional 22 mg (0.125 mmol) of tetramethyltin was added and the

reaction stirred for 1 hour more. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a foamy solid. Data for W-2: LC/MS: rt = 3.48 min; m/z (M + H) = 460.0 found; 460.5 required; HRMS m/z (M+H) = 460.2090 found; 460.2067 required.

(5R)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane (W-3)

A mixture of 312 mg (0.65 mmol) of W-1 and 446 μ L (1.95 mmol, 4.37 N in methanol) sodium was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a foamy solid. Data for W-3: LC/MS: rt = 3.27 min; m/z (M + H) = 476.0 found; 476.5 required; HRMS m/z (M+H) = 476.2022 found; 476.2017 required.



2-methyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)nicotinaldehyde (X-1)

A mixture of 50 mg (0.17 mmol) of G-2, 34 mg (0.22 mmol) of 2,6-dichloropyridine-3-carboxaldehyde and 116 μ L (0.84 mmol) triethylamine in DMF (3 mL) was stirred at 100°C for 45 minutes. The reaction was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexanes) to afford a foamy solid. Data for W-1: LC/MS: rt = 1.96 min; m/z (M + H) = 419.1 found; 419.5 required

2-methyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)methanol (X-2)

A mixture of 30 mg (0.072 mmol) of X-1 and 2.7 mg (0.072 mmol) sodium borohydride in methanol (1 mL) was stirred at ambient temperature for 10 minutes. The reaction

was diluted with EtOAc (60 mL), washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried with sodium sulfate and concentrated to afford a solid. Data for X-2: LC/MS: t_r = 1.25 min; m/z ($M + H$) = 421.2 found; 421.5 required; HRMS m/z ($M+H$) = 421.2347 found; 421.2347 required.

5

TABLE 1

The following compounds were prepared using the foregoing methodology, but substituting the appropriately substituted reagent, as described in the foregoing Reaction Schemes and Examples. The requisite starting materials were commercially available, described in the literature or readily synthesized by one skilled in the art of organic synthesis without undue experimentation.

10

Cmp	Structure	Name	HRMS m/z ($M+H$)
1-1		4-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole	431.2202 found, 431.2190 required.
1-2		5-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine	448.1920 found, 448.1914 required.
1-3		2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline	432.2515 found, 432.2512 required.
1-4		2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine	418.2354 found, 418.2350 required.

1-5		5,6-dimethyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine	446.2299 found, 446.2299 required.
1-6		4-ethoxy-5,6-dimethyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine	490.2559 found, 490.2561 required.
1-7		1,3-dimethyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine	446.2410 found, 446.2412 required.
1-8		5-bromo-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole	495.1164 found, 495.1144 required.
1-9		(5R)-5-methyl-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane	446.1908 found, 446.1911 required.
1-10		(5R)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane	460.1856 found, 460.1860 required.

The following compounds are prepared using the foregoing methodology, but substituting the appropriately substituted reagent, as described in the foregoing Reaction Schemes and Examples. The requisite starting materials are commercially available, described in the literature or readily synthesized by one skilled in the art of organic synthesis without undue

69

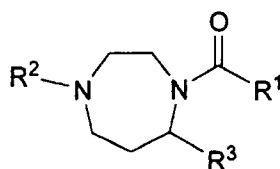
experimentation: 6-fluoro-2-((5S)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)quinazoline; 5-chloro-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole; methyl 3-(((7S)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoate; 3-(((7S)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid; [3-(((7S)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol; 6,7-difluoro-2-((5S)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)quinoxaline; 5-methyl-2-((5S)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine; 2-((5S)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline; 2-((5S)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine; 2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-one; 6-chloro-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one; 5-methyl-2-(4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3]pyrimidin-4-amine; 5-methyl-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3]pyrimidine; 2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine; (5S)-5-methyl-1-(5-methyl-4-propylpyrimidin-2-yl)-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane; (5S)-1-[4-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane; (5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4-diazepane; (5S)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane; 2-methyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)methanol; 4-methyl-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole; 5-methyl-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine; 2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline; 2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine; 5,6-dimethyl-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine; 4-ethoxy-5,6-dimethyl-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine; 1,3-dimethyl-6-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine; 5-bromo-2-((5S)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole; (5S)-5-methyl-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane; (5S)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane.



While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:



I

wherein:

R¹ is phenyl, which is substituted with R^{1a}, R^{1b} and R^{1c};

R² is heteroaryl, which is substituted with R^{2a}, R^{2b} and R^{2c};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1, n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present), wherein adjacent R^{2a} and R^{2b} or R^{2b} and R^{2c} may be joined together to form a cycloalkyl or cycloalkoxy ring, and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkynyl$, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) $-(C=O)_m-O_n-phenyl$ or $-(C=O)_m-O_n-naphthyl$, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (9) $-(C=O)_m-O_n-heterocycle$, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:
 - (a) hydrogen,
 - (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,

- (c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
(d) cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
5 (e) phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³, and
(f) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
(11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
10 (12) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of R¹⁰ and R¹¹,
(13) -CO₂H,
(14) -CN,
(15) -NO₂,
15 (16) =O, and
(17) -B(OH)₂,
with proviso that at least one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is halogen or C₁₋₆alkyl, or wherein adjacent R^{2a} and R^{2b} or R^{2b} and R^{2c} are joined together to form a cycloalkyl or cycloalkoxy ring, where the alkyl, cycloalkyl or cycloalkoxy is unsubstituted or
20 substituted with one or more substituents selected from R¹³;

R³ is -C₁₋₆alkyl or -C₃₋₆cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

25 R¹³ is selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
(2) hydroxyl,
(3) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
30 (4) -O_n-(C₁₋₃)perfluoroalkyl,
(5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
(6) -(C=O)_m-C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
35 (7) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,

- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{14} ,
(9) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
(10) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
5 (11) $-S(O)_q-R^{12}$,
(12) $-CO_2H$,
(13) $-CN$,
(14) $=O$, and
(15) $-NO_2$;

10

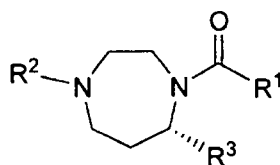
R^{14} is selected from the group consisting of:

- (1) hydroxyl,
(2) halogen,
(3) C_{1-6} alkyl,
15 (4) $-C_{3-6}$ cycloalkyl,
(5) $-O-C_{1-6}$ alkyl,
(6) $-O(C=O)-C_{1-6}$ alkyl,
(7) $-NH-C_{1-6}$ alkyl,
(8) phenyl,
20 (9) heterocycle,
(10) $-CO_2H$, and
(11) $-CN$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

2. The compound of Claim 1 of the formula Ia:

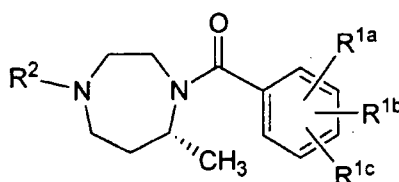


Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

3. The compound of Claim 1 of the formula Ie:



1e

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of Claim 1 wherein R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) $-O_n-C_{1-6}$ alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -phenyl, where the phenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,
- (5) -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, wherein R^{10} and R^{11} are independently selected from the group consisting of:
 - (a) hydrogen,
 - (b) C_{1-6} alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R^{13} ,
- (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-NO_2$, and
- (11) $-B(OH)_2$.

5. The compound of Claim 4 wherein R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl, $-CF_3$, halo, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, triazolyl or phenyl.

6. The compound of Claim 5 wherein R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted with one or more methyl or triazolyl.

7. The compound of Claim 1 wherein R² is heteroaryl, which is unsubstituted or substituted with one or more of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- 5 (3) -O_n-C₁₋₆alkyl, where n is 0 or 1 (wherein if n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (4) -O_n-phenyl, where the phenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- 10 (5) -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) -NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:
 - (a) hydrogen,
 - 15 (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (8) -CO₂H,
- (9) -CN, and
- 20 (10) -NO₂,

with proviso that at least one of the substituents is halogen or C₁₋₆alkyl, or wherein two adjacent substituents are joined together to form a cycloalkyl ring.

8. The compound of Claim 7 wherein R² is selected from the group consisting of:

- 25 (1) benzimidazolyl,
- (2) benzothiazolyl,
- (3) benzoxazolyl,
- (4) cyclopentylpyrimidinyl,
- (5) dihydrocyclopentapyrimidinyl,
- 30 (6) dihydroquinolinyl,
- (7) furopyrimidinyl,
- (8) pyrazolopyrimidinyl,
- (9) pyridinyl,
- (10) pyridopyrimidinyl,
- 35 (11) pyrimidinyl,
- (12) quinazolinyl,
- (13) quinolinyl,

- (14) quinoxalinylyl,
- (15) tetrahydroquinazolinylyl,
- (16) thiadiazolyl, and
- (17) thienopyrimidinyl,

5 which is substituted with halogen or C₁₋₆alkyl, and optionally substituted with hydroxyl, -O-C₁₋₆alkyl, keto, -NH₂, or phenyl.

9. The compound of Claim 8 wherein R² is selected from the group consisting of:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-yl,
- 10 (2) 2-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin)-yl,
- (3) 2-(7,8-dihydroquinolin-5(6H)-on)-yl,
- (4) 2-(furo[2,3]pyrimidine)-yl,
- (5) 2-(pyrazolo[3,4]pyrimidine)-yl,
- (6) 2-pyridinyl,
- 15 (7) 2-(pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-on)-yl,
- (8) 2-pyrimidinyl,
- (9) 2-quinazolinylyl,
- (10) 2-quinoxalinylyl,
- (11) 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin)-yl,
- 20 (12) 2-(thieno[2,3-d]pyrimidin)-yl, and
- (13) 2-(thieno[2,3]pyrimidin-4-amine)-yl,

which is substituted with methyl, chloro or fluoro.

10. The compound of Claim 1 wherein one of R^{2a}, R^{2b} or R^{2c} is halogen or
25 C₁₋₆alkyl, and the others of R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are hydrogen.

11. The compound of Claim 1 wherein R³ is -C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted
or substituted with one or more substituents selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) -C₁₋₆alkyl,
- (4) -(C₁₋₃)perfluoroalkyl,
- (5) -O-(C₁₋₃)perfluoroalkyl,
- (6) -C₃₋₆cycloalkyl, and
- 35 (7) -C₂₋₄alkenyl.

12. The compound of Claim 11 wherein R³ is -C₁₋₆alkyl.



13. The compound of Claim 12 wherein R³ is methyl.

14. A compound which is selected from the group consisting of:

- 5 6-fluoro-2-((5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)quinazoline;
- 5-chloro-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole;
- methyl 3-(((7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoate;
- 10 3-(((7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;
- [3-(((7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- 6,7-difluoro-2-((5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)quinoxaline;
- 15 5-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine;
- 2-((5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline;
- 20 2-((5R)-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine;
- 2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-one;
- 6-chloro-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-one;
- 25 5-methyl-2-(4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3]pyrimidin-4-amine;
- 5-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3]pyrimidine;
- 2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine;
- (5R)-5-methyl-1-(5-methyl-4-propylpyrimidin-2-yl)-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
- (5R)-1-[4-chloro-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
- 35 2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
- (5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-1,4-diazepane;

- (5R)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
2-methyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-3-yl)methanol;
5 4-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-benzoxazole;
5-methyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine;
2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-5,6,7,8-
10 tetrahydroquinazoline;
2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidine;
5,6-dimethyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine;
15 4-ethoxy-5,6-dimethyl-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)furo[2,3-d]pyrimidine;
1,3-dimethyl-6-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine;
5-bromo-2-((5R)-5-methyl-4-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepan-1-yl)-
20 1,3-benzoxazole;
(5R)-5-methyl-1-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
(5R)-1-[4-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]-5-methyl-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-1,4-diazepane;
25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 30 16. A compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine.

17. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a sleep disorder.

35



18. A method for enhancing the quality of sleep in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 19. A method for treating insomnia in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 20. A method for treating or controlling obesity in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40

TITULO DE LA INVENCION

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE OREXINA DE DIAZEPAM SUSTITUIDO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Las orexinas (hipocretinas) comprenden dos neuropéptidos producidos en el hipotálamo: la orexina A (OX-A) (un péptido de 33 aminoácidos) y la orexina B (OX-B) (un péptido de 28 aminoácidos) (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Se encuentra que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas, sugiriendo un papel fisiológico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de realimentación central que regula el comportamiento

10 alimentario (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia, abriendo enfoques terapéuticos potencialmente novedosos para pacientes narcolépticos o insomnes (Chemelli R.M. *et al.*, Cell, 1999, 98, 437-451). Se ha indicado también que las orexinas desempeñan un papel en la activación, recompensa, aprendizaje y memoria (Harris, *et al.*, Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Se han clonado y

15 caracterizado dos receptores de orexina en mamíferos: Pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (Sakurai T. *et al.*, Cell, 1998, 92, 573-585): el receptor de orexina 1 (OX o OX1R) es selectivo de OX-A y el receptor de orexina 2 (OX2 o OX2R) es capaz de unirse a OX-A, así como a OX-B. Las acciones fisiológicas en las que se supone que participan las orexinas se cree que se expresan mediante uno o ambos del receptor OX 1 y el receptor OX2

20 como los dos subtipos de receptores de orexina.

Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías tales como depresión, ansiedad, adicciones, trastorno obsesivo-compulsivo, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis de ansiedad, trastorno

25 distímico, trastorno de comportamiento, trastorno del ánimo, disfunción sexual, disfunción psicosexual, trastorno sexual, esquizofrenia, depresión maníaca, delirio, demencia, retardo mental grave y discinesias tales como enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, trastornos alimentarios tales como anorexia, bulimia, caquexia y obesidad, comportamientos alimentarios adictivos, comportamientos alimentarios de atracón/purga, enfermedades

30 cardiovasculares, diabetes, trastornos del apetito/gusto, emesis, vómitos, náusea, asma, cáncer, enfermedad de Parkinson, síndrome/enfermedad de Cushing, adenoma basófilo, prolactinoma, hiperprolactinemia, tumor/adenoma de hipófisis, enfermedades hipotalámicas, enfermedad inflamatoria intestinal, discinesia gástrica, úlceras gástricas, síndrome de Froehlich, enfermedad de la adenohipófisis, hipofunción de la adenohipófisis, hiperfunción de la adenohipófisis,

35 hipogonadismo hipotalámico, síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia), amenorrea funcional o psicogénica, hipopituitarismo, hipotiroidismo hipotalámico, disfunción hipotalámica-suprarrenal, hiperprolactinemia idiopática, trastornos hipotalámicos de deficiencia de hormona de

1

crecimiento, deficiencia de crecimiento idiopática, enanismo, gigantismo, acromegalia, ritmos biológicos y circadianos alterados, alteraciones del sueño asociadas a enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas, enfermedades cardiacas y pulmonares, insuficiencia cardiaca aguda y congestiva, hipotensión, hipertensión, retención de orina, osteoporosis, angina de pecho, infarto de miocardio, apoplejía isquémica o hemorrágica, hemorragia subaracnoidea, úlceras, alergias, hipertrofia prostática benigna, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal, intolerancia a la glucosa, migraña, hiperalgesia, dolor, sensibilidad potenciada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia, dolor agudo, dolor de quemadura, dolor facial atípico, dolor neuropático, dolor de espalda, síndrome I y II de dolor regional complejo, dolor artrítico, dolor por lesión deportiva, dolor relacionado con infección, por ejemplo, VIH, dolor post-quimioterapéutico, dolor post-apoplejía, dolor postoperatorio, neuralgia, emesis, náusea, vómitos, afecciones asociadas a dolor visceral tales como síndrome del intestino irritable y angina, migraña, incontinencia de la vejiga urinaria, por ejemplo, incontinencia con tenesmo, tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos, trastornos del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome del desfase horario y trastornos neurodegenerativos, incluyendo entidades nosológicas tales como el complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia, degeneración pálido-ponto-nigral, epilepsia, trastornos convulsivos y otras enfermedades relacionadas con una disfunción del sistema general de orexina.

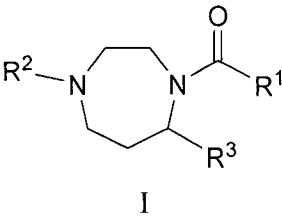
Se dan a conocer ciertos antagonistas de receptor de orexina en las publicaciones de patente PCT WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 2007/019234, WO 2007/025069.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de diazepam que son antagonistas de receptores de orexina, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos y enfermedades neurológicos y psiquiátricos en los que están implicados los receptores de orexina. La invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados receptores de orexina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I:



en la que:

- 5 R^1 es fenilo que está sustituido con R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} ;
 R^2 es heteroarilo que está sustituido con R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} ;
 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo constituido
por:

- 10 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) hidroxilo,
 (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , en el que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (en el que si m es 0 ó n
 es 0, está presente un enlace), en la que los R^{2a} y R^{2b} o R^{2b} y R^{2c} adyacentes
 pueden estar unidos conjuntamente formando un anillo cicloalquilo o cicloalcoxi,
 y en los que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes
15 seleccionados de R^{13} ,
 (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en el que el cicloalquilo está no sustituido o
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con
 uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
20 (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , en el que el alquinilo está no sustituido o sustituido con
 uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, en los que el fenilo o naftilo está no
 sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido
25 con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del
 grupo constituido por:
 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-6} , que está no sustituido o sustituido con uno o más
30 sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (c) alquenilo C_{3-6} , que está no sustituido o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (d) cicloalquilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de R^{13} ,



- (e) fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³, y
- (f) heterociclo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 5 (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹², en el que q es 0, 1 ó 2 y en el que R¹² se selecciona de las definiciones de R¹⁰ y R¹¹,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN,
- 10 (15) -NO₂,
- (16) =O, y
- (17) -B(OH)₂,
- con la condición de que al menos uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} sea halógeno o alquilo C₁₋₆, o en la que los R^{2a} y R^{2b} o R^{2b} y R^{2c} adyacentes están unidos conjuntamente formando un anillo cicloalquilo o cicloalcoxi, en el que el alquilo, cicloalquilo o cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³;
- 15 R³ es -alquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆, que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³;
- 20 R¹³ se selecciona del grupo constituido por:
- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) -(C=O)_m-O_n-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- 25 (4) -O_n-perfluoroalquilo (C₁₋₃),
- (5) -(C=O)_m-O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (6) -(C=O)_m-alquenilo C₂₋₄, en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- 30 (7) -(C=O)_m-O_n-fenilo o -(C=O)_m-O_n-naftilo, en los que el fenilo o naftilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (8) -(C=O)_m-O_n-heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (9) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,
- 35 (10) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (11) -S(O)_q-R¹²,
- (12) -CO₂H,

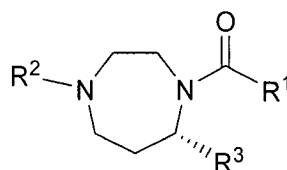
- (13) -CN,
- (14) =O, y
- (15) -NO₂;

R¹⁴ se selecciona del grupo constituido por:

- 5 (1) hidroxilo,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁-6,
- (4) -cicloalquilo C₃-6,
- (5) -O-alquilo C₁-6,
- 10 (6) -O(C=O)-alquilo C₁-6,
- (7) -NH-alquilo C₁-6,
- (8) fenilo,
- (9) heterociclo,
- (10) -CO₂H, y
- 15 (11) -CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

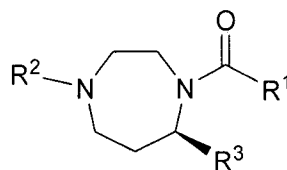
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ia:



Ia

- 20 en la que R¹, R² y R³ se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

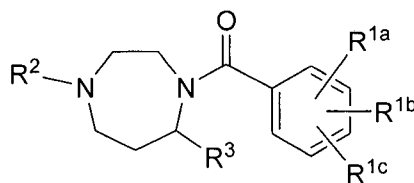
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ib:



Ib

- 25 en la que R¹, R² y R³ se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

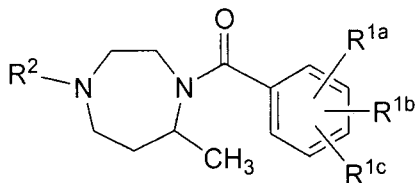
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ic:



Ic

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R² y R³ se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Id:

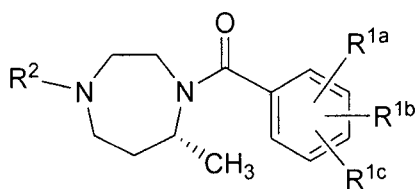


5

Id

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R² se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ie:



10

Ie

en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R² se definen en la presente memoria; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

15 R¹ es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) -O_n-alquilo C₁-6, en el que n es 0 ó 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 20 (4) -O_n-fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (5) -heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 25 (6) -NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo C₁-6, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 30 (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,

- (8) -CO₂H,
- (9) -CN,
- (10) -NO₂, y
- (11) -B(OH)₂.

5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que:

R¹ es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de metilo, -CF₃, halo, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -CN, -N(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -NO₂, -B(OH)₂, triazolilo o fenilo:

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

10 R¹ es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de metilo, -CF₃, cloro, fluoro, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CO₂CH₃, -B(OH)₂, triazolilo o fenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

R¹ es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de metilo, -CF₃, fluoro, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂CH₃, -B(OH)₂, triazolilo o fenilo.

15 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

R¹ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) fenilo,
- (2) bifenilo,
- (3) 2,6-dimetoxifenilo,
- 20 (4) 2,4-diclorofenilo,
- (5) 2,6-diclorofenilo,
- (6) 2,3-difluorofenilo,
- (7) 2,4-difluorofenilo,
- (8) 2,6-difluorofenilo,
- 25 (9) 2-metoxi-4-metilfenilo,
- (10) 3-metoxibifenilo,
- (11) 3-metilbifenilo, y
- (12) 5-metil-2-triazolilfenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

30 R¹ es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de metilo o triazolilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es fenilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es triazolilo, fenilo o triazolil(metil)fenilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R¹ es 5-metil-2-triazolilfenilo.

35 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que

R² es heteroarilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de:

- (1) halógeno,

- (2) hidroxilo,
- (3) $-O_n$ -alquilo C₁₋₆, en el que n es 0 ó 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 5 (4) $-O_n$ -fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (5) -heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- 10 (6) $-NR^{10}R^{11}$, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- 15 (8) $-CO_2H$,
- (9) $-CN$, y
- (10) $-NO_2$,
- con la condición de que al menos uno de los sustituyentes sea halógeno o alquilo C₁₋₆, o en el que dos sustituyentes adyacentes se unen conjuntamente formando un anillo cicloalquilo.
- 20

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R² es heteroarilo, que está sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-O$ -alquilo C₁₋₆ o fenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es halógeno o alquilo C₁₋₆, y los otros de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno. Dentro de esta

25 realización, la presente invención incluye compuestos en los que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es cloro, fluoro o metilo, y los otros de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se unen conjuntamente formando un anillo alquilo C₁₋₆, y el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es hidrógeno. Dentro de esta

30 realización, la presente invención incluye compuestos en los que dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se unen conjuntamente formando un anillo alquilo C₁₋₆ que está sustituido con =O, y el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es hidrógeno.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R² se selecciona del grupo constituido por:

- 35 (1) bencimidazolilo,
- (2) benzotiazolilo,
- (3) benzoxazolilo,

58

- (4) ciclopentilpirimidinilo,
(5) dihidrociclopentapirimidinilo,
(6) dihidroquinolinilo,
(7) fuopirimidinilo,
5 (8) pirazolopirimidinilo,
(9) piridinilo,
(10) piridopirimidinilo,
(11) pirimidinilo,
(12) quinazolinilo,
10 (13) quinolinilo,
(14) quinoxalinilo,
(15) tetrahydroquinazolinilo,
(16) tiadiazolilo, y
(17) tienopirimidinilo,
15 que está sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente sustituido con
hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, ceto, -NH₂, o fenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
R² se selecciona del grupo constituido por:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-ilo,
20 (2) 2-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin)ilo,
(3) 2-(7,8-dihidroquinolin-5(6*H*)-on)ilo,
(4) 2-(furo[2,3]pirimidin)ilo,
(5) 2-(pirazolo[3,4]pirimidin)ilo,
(6) 2-piridinilo,
25 (7) 2-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-on)ilo,
(8) 2-pirimidinilo,
(9) 2-quinazolinilo,
(10) 2-quinoxalinilo,
(11) 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin)ilo,
30 (12) 2-(tieno[2,3-*d*]pirimidin)ilo, y
(13) 2-(tieno[2,3]pirimidin-4-amin)ilo,
que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
R² se selecciona del grupo constituido por:

- 35 (1) 1,3-benzoxazol-2-ilo,
(2) 2-pirimidinilo,
(3) 2-quinazolinilo,

51

- (4) 2-quinoxalinilo, y
(5) 2-(tieno[2,3]pirimidin-4-amin)ilo,
que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
5 R² es benzoxazolilo, que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
R² es pirimidinilo, que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que:
R² es quinazolinilo, que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

10 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
R² es quinoxalinilo, que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
R² es (tieno[2,3]pirimidin-4-amin)ilo, que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que
15 R² es distinto de 6-clorobenzotiazolilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R³ es -alquilo
C₁₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R³ es -alquilo
C₁₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
20 constituido por:

- (1) halógeno,
(2) hidroxilo,
(3) -alquilo C₁₋₆,
(4) -perfluoroalquilo C₁₋₃),
25 (5) -O-perfluoroalquilo (C₁₋₃),
(6) -cicloalquilo C₃₋₆, y
(7) -alquenilo C₂₋₄.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R³ es -alquilo
C₁₋₆. Dentro de esta realización, la presente invención incluye compuestos en los que R³ se
30 selecciona del grupo constituido por: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-
butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo. Dentro de esta realización, la presente
invención incluye compuestos en los que R³ es metilo.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se
selecciona del grupo constituido por los compuestos objeto de los ejemplos de la presente
35 memoria o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos
y por tanto pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros

individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del alcance de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas dichas formas isoméricas de estos compuestos. La fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica específica.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como es conocido en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en la presente memoria. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse las mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro formando una mezcla diastereoisomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales utilizando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoisoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos puede separarse también directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como se aprecia por los expertos en la técnica, halógeno o halo como se utilizan en la presente memoria se pretende que incluyan fluoro, cloro, bromo y yodo. De forma similar, C₁-6, como en alquilo C₁-6 se define por identificar al grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de tal modo que alquilo C₁-8 incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo que se designa que está independientemente sustituido con sustituyentes, puede estar independientemente sustituido con números múltiples de dichos sustituyentes. El término "heterociclo", como se utiliza en la presente memoria, incluye tanto restos heterocíclicos insaturados como saturados, en los que los restos heterocíclicos insaturados (concretamente "heteroarilo") incluyen benzoimidazolilo, bencimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo,

A1

benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazepina, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftopiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 5 piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y *N*-óxidos de los mismos, y en los que los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo y tetrahidrotienilo, y *N*-óxidos de los mismos.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" designa sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, cinc y similares. Realizaciones particulares incluyen las sales de 15 amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina, y pueden estar también en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico tales como arginina, betaína, cafeína, colina, 20 *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil morfolina, *N*-etil piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

25 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, 30 succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Realizaciones particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se utilizan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de fórmula I se pretende que incluyan también las sales farmacéuticamente aceptables.

35 Para ejemplificar la invención, está el uso de los compuestos dados a conocer en los ejemplos y en la presente memoria. Los compuestos específicos dentro de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo constituido por los compuestos dados a



conocer en los siguientes ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros o diastereómeros individuales de los mismos.

Los compuestos objeto son útiles en un procedimiento para antagonizar la actividad de receptor de orexina en un paciente tal como un mamífero necesitado de dicha inhibición, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención está dirigida al uso de los compuestos dados a conocer en la presente memoria como antagonistas de la actividad de receptor de orexina. Además de primates, especialmente seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. La presente invención está dirigida a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina. La presente invención está dirigida adicionalmente al uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad de receptor de orexina o tratar los trastornos y enfermedades observados en la presente memoria en seres humanos y animales.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos es generalmente un mamífero, tal como un ser humano masculino o femenino. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando por el investigador, veterinario, médico u otro personal clínico. Se reconoce que un experto en la técnica puede afectar a los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando un paciente aquejado actualmente de los trastornos o profilácticamente tratando a un paciente aquejado de los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se utiliza en la presente memoria, los términos "tratamiento" y "tratar" designan todos los procesos en los que puede haber un retardo, interrupción, detención, control o paro de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, pero no indican necesariamente una total eliminación de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. Los términos "administración de" o "administrar un" compuesto debe entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo necesitado de ello.

El término "composición", como se utiliza en la presente memoria, se pretende que incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término, en relación con la composición farmacéutica, se pretende que incluya un producto que comprende el(los) ingrediente(s) activo(s) y el(los) ingrediente(s) inerte(s) que constituyen el portador, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de combinación,

complejación o agregación de dos cualesquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable", se quiere indicar que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor mismo.

La utilidad de los compuestos según la presente invención como antagonistas de los receptores de orexina OX1R y/o OX2R puede determinarse fácilmente sin experimentación indebida mediante metodología bien conocida en la técnica, incluyendo "FLIPR Ca²⁺ Flux Assay" (Okumura *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm. 280: 976-981, 2001). En un experimento típico, se determinó la actividad antagonista de receptor de OX1 y OX2 de los compuestos de la presente invención según el siguiente procedimiento experimental. Para medidas de calcio intracelular, se hacen crecer células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina 1 de rata o el receptor de orexina 2 humano en DMEM modificado por Iscove que contiene L-glutamina 2 mM, G418 0,5 g/ml, suplemento de 1% de hipoxantina-timidina, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 ug/ml y 10% de suero fetal bovino inactivado térmicamente (SFB). Se siembran las células a 20.000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente negro Becton-Dickinson de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina. Todos los reactivos fueron de GIBCO-Invitrogen Corp. Se incuban las placas sembradas durante una noche a 37°C y 5% de CO₂. Se prepara Ala-6,12-orexina A humana como agonista en forma de una solución madre 1 mM en albúmina de suero bovino (BSA) al 1%, y se diluye en tampón de ensayo (HBSS que contiene HEPES 20 mM, 0,1% de BSA y probenecida 2,5 mM, pH 7,4) para uso en el ensayo a una concentración final de 70 pM. Se preparan los compuestos de ensayo en forma de solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyen en placas de 384 pocillos, primero en DMSO y después en tampón de ensayo. El día del ensayo, se lavan las células 3 veces con 100 ul de tampón de ensayo y después se incuban durante 60 min (37°C, 5% de CO₂) en 60 ul de tampón de ensayo que contiene éster Fluo-4AM 1 uM, 0,02% de ácido plurónico y 1% de BSA. Se aspira después la solución de carga de tinte y se lavan las células 3 veces con 100 ul de tampón de ensayo. Se dejan 30 ul de ese mismo tampón en cada pocillo. En el lector de placas con formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se añaden los compuestos de ensayo a la placa en un volumen de 25 ul, se incuban durante 5 min y finalmente se añaden 25 ul de agonista. Se mide la fluorescencia para cada pocillo a intervalos de 1 segundo durante 5 minutos y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por Ala-6,12-orexina-A 70 pM con tampón en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determina el valor de CI50 (la concentración de compuesto necesaria para inhibir un 50% de la respuesta

al

agonista). Puede determinarse mediante estos ensayos la actividad antagonista de receptor de orexina intrínseca de un compuesto que puede utilizarse en la presente invención.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad antagonizando el receptor de orexina-1 de rata y/o el receptor de orexina-2 humano en los ensayos
5 anteriormente citados, generalmente con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 50 μ M. Muchos de los compuestos dentro de la presente invención tenían actividad antagonizando el receptor de orexina-1 de rata y/o el receptor de orexina-2 humano en los ensayos anteriormente citados con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM. Dicho resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en el uso como antagonistas del receptor de orexina-1
10 y/o el receptor de orexina-2. La presente invención incluye también compuestos dentro del alcance genérico de la invención que poseen actividad como agonistas del receptor de orexina-1 y/o el receptor de orexina-2. Con respecto a otros compuestos de diazepam, los presentes compuestos exhiben propiedades inesperadas, tales las relacionadas con biodisponibilidad oral, estabilidad metabólica, inhibición dependiente del tiempo y/o selectividad aumentadas con
15 respecto a otros receptores.

Los receptores de orexina se han implicado en un amplio intervalo de funciones biológicas. Esto ha sugerido un papel potencial para estos receptores en una variedad de procesos patológicos en seres humanos u otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de
20 una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a receptores de orexina, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del sueño, alteraciones del sueño, incluyendo potenciar la calidad del sueño, mejorar la calidad del sueño, aumentar la eficacia del sueño, aumentar el mantenimiento del sueño, aumentar el valor que se calcula a partir del tiempo en que duerme un sujeto dividido entre el tiempo en que un sujeto
25 intenta dormir, mejorar la iniciación del sueño, reducir la latencia o principio del sueño (el tiempo que lleva dormirse), reducir las dificultades para dormirse, aumentar la continuidad del sueño, reducir el número de despertares durante el sueño, reducir las vigiliias intermitentes durante el sueño, reducir las activaciones nocturnas; reducir el tiempo consumido despierto después del principio inicial del sueño, aumentar la cantidad total de sueño, reducir la
30 fragmentación del sueño, alterar el momento, frecuencia o duración de los accesos de sueño REM, alterar el momento, frecuencia o duración de los accesos de sueño de onda lenta (concretamente, las etapas 3 ó 4), aumentar la cantidad y porcentaje de sueño de etapa 2, promover el sueño de onda lenta, potenciar la actividad EEG-delta durante el sueño, reducir las activaciones nocturnas, especialmente los despertares tempranos, aumentar la alerta diurna,
35 reducir la somnolencia diurna, tratar o reducir la somnolencia diurna excesiva, aumentar la satisfacción con la intensidad del sueño, aumentar el mantenimiento del sueño; insomnio idiopático, problemas de sueño, insomnio, hipersomnia, hipersomnia idiopática, hipersomnia



repetida, hipersomnia intrínseca, narcolepsia, sueño interrumpido, apnea del sueño, vigilia, mioclono nocturno, interrupciones del sueño REM, desfase horario, alteraciones del sueño de trabajadores por turnos, disomnias, terror nocturno, insomnios asociados a depresión, trastornos emocionales/del ánimo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento, síndrome del anochecer de Alzheimer, afecciones asociadas a los ritmos circadianos, así como trastornos mentales y físicos asociados a viajar a través de zonas horarias y a esquemas de trabajo por turnos rotativos, afecciones debidas a fármacos que causan reducciones en el sueño REM como efecto secundario, fibromialgia, síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que está asociada a alteraciones respiratorias durante el sueño, afecciones que son el resultado de una calidad de sueño reducida, aumentar el aprendizaje, aumentar la memoria, aumentar la retención de la memoria, trastornos alimentarios asociados a una toma excesiva de alimento y complicaciones asociadas a la misma, trastornos de alimentación compulsiva, obesidad (debida a cualquier causa, tanto genética como ambiental), trastornos relacionados con la obesidad, incluyendo sobrealimentación y bulimia nerviosa, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina plasmática elevadas y resistencia a insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, de mama, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos deficientes en GH, corta estatura de variante normal, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran una actividad metabólica reducida o una reducción del gasto de energía en reposo como porcentaje de la masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, anormalidades de la hormona reproductiva, disfunción sexual y reproductiva tal como trastorno de fertilidad, infertilidad, hipogonadismo en hombres e hirsutismo en mujeres, defectos fetales asociados a la obesidad materna, trastornos de la motilidad gastrointestinal tales como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios tales como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian), falta de aliento, trastornos cardiovasculares, inflamación tal como inflamación sistémica de los vasos, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de la parte baja de la espalda, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, riesgo anestésico aumentado, reducir el riesgo de efectos secundarios de la obesidad tales como reducir el riesgo de hipertrofia ventricular izquierda, enfermedades o trastornos en los que aparece una actividad oscilatoria anormal en el cerebro, incluyendo depresión, migraña, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis y esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que hay un acoplamiento anormal de la

qb

actividad, particularmente mediante el tálamo, potenciar la función cognitiva, potenciar la memoria, aumentar la retención de la memoria, aumentar la respuesta inmune, aumentar la función inmune, sofocos, sudores nocturnos, prolongar la vida, esquizofrenia, trastornos relacionados con los músculos que se controlan mediante los ritmos de excitación/relajación

5 impuestos por el sistema neural tal como el ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular, afecciones relacionadas con la proliferación de células tales como vasodilatación o vasoconstricción y presión sanguínea, cáncer, arritmia cardíaca, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, afecciones del sistema genital/urinario, trastornos de la función sexual y la fertilidad, adecuación de la función renal, sensibilidad a anestésicos, trastornos del ánimo tales

10 como depresión o, más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos de episodio único o mayor recurrente y trastornos distímicos, o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos del ánimo debidos a una afección médica genérica y trastornos del ánimo inducidos por sustancias,

15 trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno de ansiedad aguda, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad de separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y ansiedad debida a una afección médica genérica, trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como déficit cerebrales consecuencia de cirugía de derivación cardíaca e injerto, apoplejía, apoplejía isquémica,

20 isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo cerebral, hipoxia perinatal, parada cardíaca, lesión neuronal hipoglucémica, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados a la espasticidad muscular, incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, trastornos cognitivos,

25 incluyendo demencia (asociada a enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad, esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide,

30 desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno alucinatorio, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica genérica y trastorno psicótico inducido por sustancias, trastornos relacionados con sustancias y comportamientos aditivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno

35 psicótico o trastorno de ansiedad, tolerancia, alimentación adictiva, dependencia o abstinencia de sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos), trastornos del movimiento,

- incluyendo acinesias y síndromes acinético-rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistema múltiple, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-ELA-demencia y calcificación de los ganglios basales), síndrome de la fatiga crónica,
- 5 incluyendo fatiga por Parkinson, fatiga por esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos, y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la
- 10 Tourette, epilepsia y discinesias [incluyendo temblor (tal como temblor en reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor intencional), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclono (incluyendo mioclono generalizado y mioclono focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de
- 15 las piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroxísmica, y distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, distonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escritor y distonía hemipléjica), trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastornos de la conducta, migraña (incluyendo dolor de cabeza
- 20 de migraña), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiacepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo), trastornos del ánimo (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), neuralgia
- 25 trigeminal, pérdida de audición, tinitus, lesión neuronal, incluyendo lesión ocular, retinopatía, degeneración macular del ojo, emesis, edema cerebral, dolor, incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor postraumático, dolor óseo y de articulación (osteoartritis), dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor
- 30 perioperativo (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dolor neuropático, dolor postraumático, neuralgia trigeminal, migraña y dolor de cabeza de migraña.

Por tanto, en realizaciones específicas, la presente invención proporciona procedimientos para: potenciar la calidad del sueño, aumentar el mantenimiento del sueño, aumentar el sueño REM; aumentar el sueño de etapa 2, reducir la fragmentación de los patrones de sueño, tratar el

35 insomnio, potenciar la cognición, aumentar la retención de la memoria, tratar o controlar la obesidad, tratar o controlar la depresión, tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, incluyendo epilepsia de ausencia, tratar o controlar el dolor, incluyendo dolor neuropático, tratar

o controlar la enfermedad de Parkinson, tratar o controlar la psicosis, o tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia en un paciente mamífero necesitado de ello, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

5 Los compuestos objeto son útiles adicionalmente en un procedimiento para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades, trastornos y afecciones observados en la presente memoria. La dosificación del ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede variarse, sin embargo, es necesario que la cantidad de ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. El ingrediente
10 activo puede administrarse a pacientes (animales y humanos) necesitados de dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, del peso del paciente, de dietas especiales que esté siguiendo entonces un
15 paciente, de la medicación concomitante y de otros factores que reconocerán los expertos en la técnica. Generalmente, se administran niveles de dosificación de entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal al día al paciente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos ancianos, para obtener un antagonismo eficaz de receptores de orexina. El intervalo de dosificación será generalmente de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día, que puede administrarse
20 en dosis única o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; y en aún otra realización, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden proporcionarse en una formulación de dosificación sólida tal como la que comprende de
25 aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo, o que comprende de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica puede proporcionarse en una formulación de dosificación sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen 1,0 a 1.000
30 miligramos del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1.000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que ha de tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, tal como una o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o
35 más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden tener utilidad, en los que la combinación conjunta de los fármacos es más

segura o más eficaz que cualquier fármaco separado. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse, por una vía y en una cantidad utilizada habitualmente para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se utiliza un compuesto de la presente invención simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se contempla una
5 composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación puede incluir también terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de los otros fármacos se administran en esquemas diferentes superpuestos. Se contempla también que, cuando se utilizan en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, los compuestos
10 de la presente invención y los otros ingredientes activos pueden utilizarse en dosis menores que cuando se utiliza cada uno por separado. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de los otros ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con uno de los otros
15 compuestos activos, sino también con dos o más de los otros compuestos activos.

Igualmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos que se utilizan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad utilizada
20 habitualmente para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se utiliza simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se contempla una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más de
25 otros ingredientes activos, además del compuesto de la presente invención.

La relación en peso del compuesto de la presente invención con el segundo ingrediente activo puede variarse, y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso del compuesto de la presente
30 invención con el otro agente está generalmente en el intervalo de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos estarán generalmente también dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debería utilizarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En dichas combinaciones, el compuesto de
35 la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse separada o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del (los) otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros compuestos que son conocidos en la técnica por ser útiles para potenciar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño, incluyendo, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, antihistamínicos, benzodiacepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2, incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina, incluyendo antagonistas de histamina H3, agonistas inversos de histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de procinetina, pirazolopirimidinas, antagonistas de canal de calcio de tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloreto, clozapina, conazepam, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoreno, imipramina, indiplón, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilón, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteón, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos y similares; o los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como con fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con otros compuestos que son conocidos en la técnica, administrados separadamente o en las mismas composiciones farmacéuticas incluyendo, pero sin limitación: sensibilizadores de insulina que incluyen (i) antagonistas de PPAR α tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona (MCC-555), pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, tularik, BRL49653, CLX-0921, 5-BTSD), GW-0207, LG-100641 y LY-300512 y similares); (iii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de insulina tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, insulina en suspensión de cinc (lente y ultralente); Lys-Pro-insulina, GLP-1 (73-7) (insulinotropina) y GLP-

l (7-36)-NH₂); (c) sulfonilureas tales como acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida; (d) inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, CKD-711, MDL-
 5 2.637, MDL-73.945 y MOR 14 y similares; (e) agentes reductores del nivel de colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina y otras estatinas), (ii) absorbentes/secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, Colestid®; LoCholest® y similares, (ii) alcohol
 10 nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iii) agonistas de receptor proliferador-activador γ tales como derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza-fibrato), (iv) inhibidores de la absorción de colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitoesterol, glicósidos de esteroles tales como tiquesida y azetidinonas tales como ezetimiba y similares, e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)) tales como avasimiba y
 15 melinamida, (v) antioxidantes tales como probucol, (vi) vitamina E y (vii) tiromiméticos; (f) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, benza-fibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo; y otros derivados de ácido fíbrico tales como Atromid®, Lopid® y Tricor® y similares, y agonistas de PPAR β como se describen en el documento WO 97/36579 de Glaxo; (g) agonistas de PPAR γ ; (h) agonistas de PPAR α β γ muraglitazar, y
 20 los compuestos dados a conocer en el documento US 6.414.002; y (i) agentes antiobesidad tales como (1) secretagogos de hormona de crecimiento, agonistas/antagonistas de receptor de secretagogo de hormona de crecimiento tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255; (2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos de receptor cannabinoide tales como antagonistas o agonistas inversos de receptor
 25 CB₁ cannabinoide tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotonérgicos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas de adrenoreceptor β 3 tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-
 30 243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) inhibidores de lipasa pancreática tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbeliferilo; (7) antagonistas del neuropéptido Y1 tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5 tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR
 35 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas de receptor de hormona concentradora de melanina (MCH); (10) antagonistas de receptor 1 de hormona concentradora de melanina

02

- (MCH1R) tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas de receptor 2 de hormona concentradora de melanina (MCH2R); (12) antagonistas de receptor de orexina tales como SB-334867-A y los dados a conocer en las publicaciones de patente en la presente memoria; (13) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina y sertralina; (14)
- 5 agonistas de melanocortina tales como melanotano II; (15) otros agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4) tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas de 5HT2C (receptor de serotonina 2C) tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK-A
- 10 (colecistoquinina-A) tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR14613; (22) agonistas de hormona de liberación de corticotropina; (23) moduladores de receptor de histamina 3 (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos de receptor de histamina 3 (H3) tales como hioperamida, *N*-(4-pentenil)carbamato de 3-(1*H*-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifán, GT2394 (Gliatech) y carbamatos de O-[3-(1*H*-imidazol-4-il)propanol]; (25) inhibidores de α -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (α -HSD-1);
- 15 26) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (27) inhibidores de fosfodiesterasa 3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina) tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (29) antagonistas de receptor de grelina;
- 20 (30) leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil-leptina humana recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina; (32) agonistas de BRS3 (subtipo 3 de receptor de bombesina) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida, y aquellos compuestos dados a conocer en Pept. Sci. agosto de 2002; 8(8): 461-75); (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como GI-181771
- 25 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170.292 y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF tales como axocina (Regeneron); (35) inhibidores de la recaptación de monoamina tales como sibutramina; (36) activadores de UCP-1 (proteína 1 no de acoplamiento), 2 ó 3 tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico; (37) β -agonistas de
- 30 hormona tiroidea tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (38) inhibidores de FAS (α ácido graso sintasa) tales como cerulenina y C75; (39) DGAT1 (inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acilestrógenos tales como oleoilestrona, dados a conocer en del Mar-Grasa, M. *et al.*, Obesity Research, 9:202-9 (2001);
- 35 (44) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) tales como tiazolidida de isoleucina, pirrolidida de valina, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) inhibidores del transportador de

103

- dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) metformina (Glucophage®) y (50) topiramato (Topimax®) y (50) péptido YY, PYY 3-36, análogos, derivados y fragmentos del péptido YY tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. *et al.*, Dig. Dis. Sci. 44(3): 643-48 (1999)); (51) agonistas de receptor del neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, *N*-acetil-[Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP) y otros agonistas de Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (55) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) antagonistas opiáceos tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona; (57) inhibidor de 11 β HSD-1 (11-betahidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1) tal como BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzafetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) ciclexedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) *N*-etilamfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilamfetamina; (77) levanfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metanfepramona; (81) metanfetamina; (82) norseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) Phitopharm 57 y (88) zonisamida.

- En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un agente antidepresivo o antiansiedad, incluyendo inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluyendo triciclos de amina terciaria y triciclos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (IRMO), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas de factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenoreceptor, antagonistas de receptor de neurocinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiacepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas de factor de liberación de corticotropina (CRF). Agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con agentes anti-Alzheimer; inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; secretagogos de

104

hormona de crecimiento; hormona de crecimiento recombinante; inhibidores de HMG-CoA reductasa; AINE, incluyendo ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amilode; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina;

5 inhibidores de colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo y tacrina; secretagogos de hormona de crecimiento tales como ibutamoreno, mesilato de ibutamoreno y capromorelina; antagonistas de histamina H₃; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE IV; agonistas inversos de GABA_A; o agonistas nicotínicos neuronales.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con sedantes,

10 hipnóticos, ansiolíticos, agentes antiansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5HT-2 y similares tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida,

15 carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramin, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona,

20 melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, hioridazina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos,

25 trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zolpidem y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos y similares; o el compuesto objeto puede administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con levodopa

30 (con o sin un inhibidor selectivo de descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente en forma de su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzohexol), inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas de receptor de adenosina A_{2a}, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor de NMDA, antagonistas de receptor de serotonina y agonistas de receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina,

35 fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo,

VOS

bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. Lisurida y pramipexol se utilizan habitualmente en una forma no salina.

5 En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con acetofenazina, alentemol, benzohecol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno o trifluoperazina.

10 En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un compuesto de las clases de agente neuroléptico de fenotiazina, tioxanteno, dibenzacepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y
15 tiotixeno. Es un ejemplo de una dibenzacepina la clozapina. Es un ejemplo de una butirofenona el haloperidol. Es un ejemplo de una difenilbutilpiperidina la pimozida. Es un ejemplo de una indolona la molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se utilizan en combinación con el compuesto objeto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato
20 de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindolona. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se utilizan habitualmente en una forma no salina.

25 En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un agente anoréctico tal como aminorex, amfecloral, anfetamina, benzafetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, *N*-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina,
30 levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetamina, norseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS); derivados de anfetamina halogenados, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

35 En otra realización, el compuesto objeto puede emplearse en combinación con un agonista opiáceo, un inhibidor de lipooxigenasa tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de

interleucina tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocina, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindaco, tenidap y similares. De forma similar, el compuesto objeto puede administrarse con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano dexametorfano; un diurético; y un sedante o antihistamínico no sedante.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante pulverizador de inhalación, vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y pueden formularse, solos o conjuntamente, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen portadores convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, coadyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de unidad de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que está constituido por uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima el ingrediente activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades. Como se utiliza en la presente memoria, el término "composición" se pretende que incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del

VDA

grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos

5 excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante

10 técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción prolongada durante un periodo más largo. Las composiciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente

15 activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. Pueden emplearse también emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la

20 preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Las formulaciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal.

25 Para uso tópico, pueden emplearse cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para administración por inhalación. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también por parche transdérmico mediante procedimientos conocidos en la técnica.

30 Se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes esquemas y ejemplos. los materiales de partida se preparan según procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en la presente memoria. Se utilizan en la presente memoria las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo; *terc*-Bu: *terc*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DEAD: azodicarboxilato de dietilo;

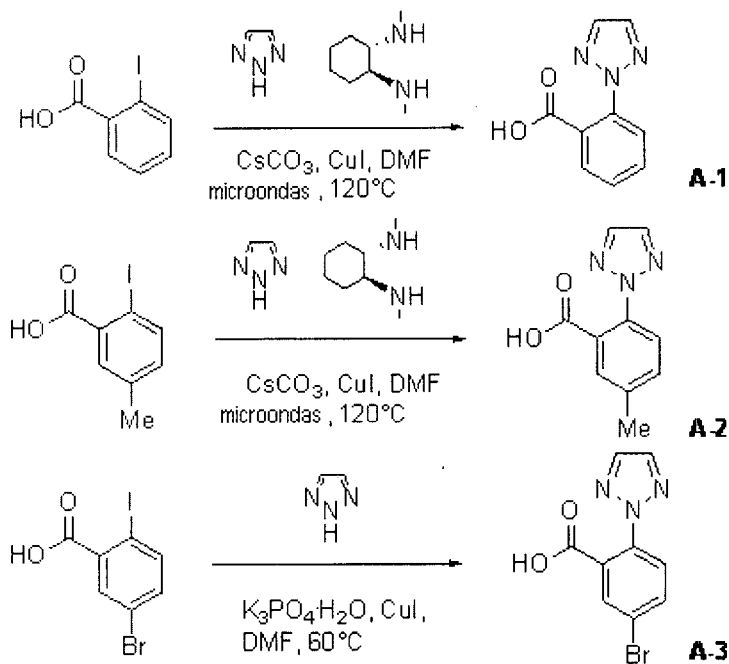
35 DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; HOBt: hidrato de hidroxibenzotriazol; Boc: *terc*-butiloxicarbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; BSA: albúmina de suero bovino; TFA:

cos

ácido trifluoroacético; DMF: *N,N*-dimetilformamida; MTBE: metil-*terc*-butiléter; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonildiimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de formas.

5 En algunos casos, en producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son habitualmente conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos, el orden para llevar a cabo los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar
10 productos de reacción indeseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deberían considerarse como limitantes de la invención en modo alguno.

ESQUEMA A



15 Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (A-1)

Se trató una solución de ácido 2-yodobenzoico (3,0 g, 12,09 mmol) en DMF con (1,5 g, 21,7 mmol) de 1,2,3-triazol, 7,08 g (21,7 mmol) de CsCO₃, 114 mg (0,60 mmol) de CuI y 310 mg (2,17 mmol) de trans-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina. Se calentó la mezcla a 120 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Se enfrió la reacción a ta, se diluyó con AcOEt y
20 se filtró a través de Celite. Se purificó el residuo mediante elución en gradiente en SiO₂ (MeOH en DCM con 0,1% de AcOH), proporcionando el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico A-1 deseado de elución más rápida. Datos para A-1: RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) □ 13,05 (s a, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,81-7,52 (m, 4H) ppm. El ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico indeseado

09

eluyó el segundo.

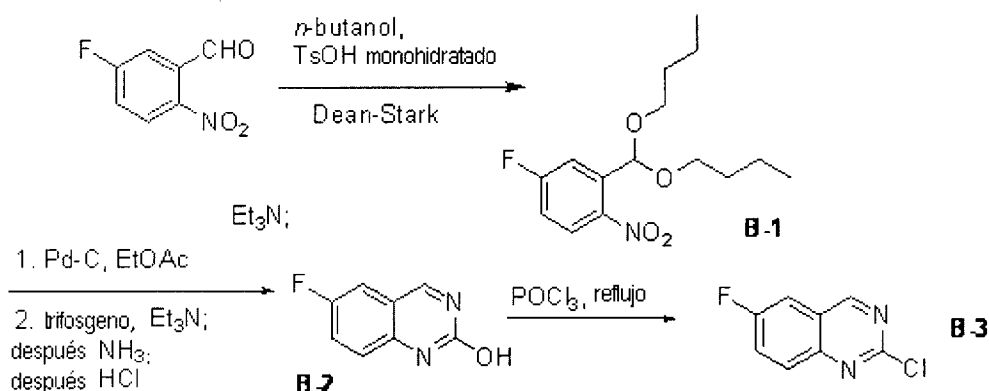
Ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico (A-2)

Se trató una solución de ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (4,0 g, 15,3 mmol) en DMF (10 ml) con 1,2,3-triazol (2,1 g, 30,5 mmol), CsCO₃ (9,95 g, 30,5 mmol), CuI (0,145 g, 0,76 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,05 mmol). Se calentó la mezcla a 120 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se lavó con AcOEt. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante elución en gradiente en SiO₂ (MeOH en DCM con 0,1% de AcOH), proporcionando el ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico A-2 de elución más rápida, seguido del isómero regiosimérico indeseado, ácido 2-(1*H*-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico. Datos para A-2: RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,72-7,45 (m, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm.

Ácido 5-bromo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (A-3)

Se trató una solución de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (10,0 g, 30,6 mmol) en DMF con (2,11 g, 30,6 mmol) de 1,2,3-triazol, 14,09 g (61,2 mmol) de K₃PO₄·H₂O y 583 mg (3,06 mmol) de CuI. Se calentó la mezcla a 60°C durante 3 horas con agitación en atmósfera de N₂. Se enfrió la reacción a ta, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. Se repartió la mezcla con EtOAc tres veces. Se combinaron las fases orgánicas, se aclararon con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (AcOEt en hexanos, 1% de tampón AcOH), proporcionando el ácido 5-bromo-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico A-3 deseado de elución más rápida. Datos para A-3: RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,4 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 1H) ppm. El ácido 5-bromo-2-(1*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico indeseado eluyó el segundo.

ESQUEMA B



2-(Dibutoximetil)-4-fluoro-1-nitrobenceno (B-1)

Se calentó a reflujo una solución de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (75 g, 443 mmol), ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (8,4 g, 44,3 mmol) y *n*-butanol (122 ml, 1,33 mol)

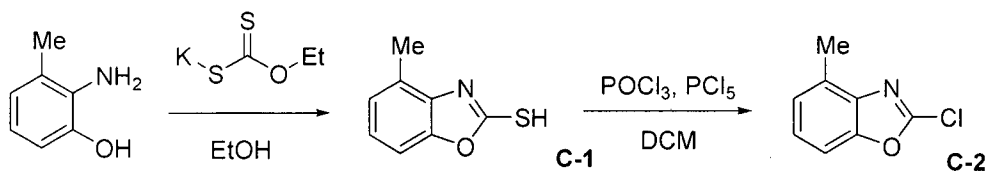
110

en tolueno (630 ml) utilizando un aparato de Dean-Stark durante 15 h. Se enfrió la solución, se concentró y se repartió entre agua (1 l) y AcOEt (1 l). Se lavó la fase orgánica con agua (1 l) y salmuera (1 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó la reacción bruta mediante cromatografía en columna (AcOEt en hexanos, 1% de tampón de trietilamina), proporcionando B-1 en forma de un aceite. Datos para B-1: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) □ 7,92 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,67-3,52 (m, 4 H), 1,63-1,57 (m, 4 H), 1,43-1,35 (m, 4 H), 0,94-0,91 (m, 6 H) ppm; EMBR (M+H) *m/z* = 169,8 encontrado; 300,3 requerido (se observa la pérdida de acetal).

2-Cloro-6-fluoroquinazolina (B-3)

Se añadió Pd-C (10% en peso, 2,3 g) a una solución de B-1 (26,1 g, 87 mmol) en AcOEt (350 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C, y se dispuso la reacción en atmósfera de hidrógeno (101,3 MPa). Se agitó la reacción durante 12 h, se filtró a través de Celite y se concentró. Se redisolvió el residuo en THF (350 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron gota a gota a esta solución trietilamina (45,0 ml, 323 mmol) y trifosgeno (8,6 g, 29,1 mmol) en THF (60 ml). Se agitó la reacción durante 10 minutos y se añadió amoniaco en metanol (46,1 ml, 323 mmol, solución 7 M). Se agitó la reacción a 0 °C durante 10 minutos y se calentó rápidamente a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se acidificó la reacción con HCl 4 M en dioxano (120 ml) a pH 2. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró directamente. Se destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno y metanol, proporcionando B-2 en forma de una torta amarilla. Datos para B-2: EMBR *m/z* (M+H) = 164,9 encontrado; 165,1 requerido. Se disolvió la torta amarilla en oxiclورو de fósforo puro (130 ml) y se calentó a reflujo (120 °C) durante 1 hora. Se enfrió la reacción y se eliminó el exceso de disolvente a vacío. Se disolvió la mezcla de reacción bruta en AcOEt (600 ml) y se inactivó lentamente a 0 °C con agua (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 200 ml), se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó la reacción bruta por cromatografía en columna (AcOEt/diclorometano), proporcionando B-3 en forma de un sólido blanquecino. Datos para B-3: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) □ 9,29 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H) ppm; EMBR *m/z* (M+H) = 183,2 encontrado; 183,0 requerido.

ESQUEMA C



4-Metil-1,3-benzoxazol-2-tiol (C-1)

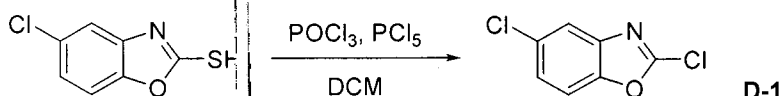
Se calentó a reflujo durante 3 h una solución de 2-amino-*m*-cresol (4,0 g, 32,5 mmol) y etilxantato de potasio (10,4 g, 65,0 mmol) en 30 ml de EtOH. Se eliminó el disolvente en

rotavapor, se disolvió el residuo en aproximadamente 50 ml de agua y se añadió ácido acético para ajustar el pH a ~ 5. Se recogió el sólido así formado por filtración y se secó a vacío, proporcionando C-1 en forma de un sólido blanco. Datos para C-1: CL/EM: tr = 1,67 min; m/z (M+H) = 166,0 encontrado; 166,0 requerido.

5 2-Cloro-4-metil-1,3-benzoxazol (C-2)

Se añadieron PCL5 (2,2 g, 10,6 mmol) y aproximadamente 10 ml de CH₂Cl₂ a una suspensión de C-1 (1,6 g, 9,7 mmol) en POCl₃ (4,5 ml, 48,4 mmol). Después de agitar durante una noche, se eliminaron los disolventes en rotavapor y se repartió el residuo entre CH₂Cl₂ y Na₂CO₃ acuoso al 5%. Se separaron las fases, se lavó la orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando C-2 en forma de un sólido blanco. Datos para C-2: CL/EM: tr = 2,28 min; m/z (M+H) = 168,0 encontrado; 168,0 requerido.

ESQUEMA D

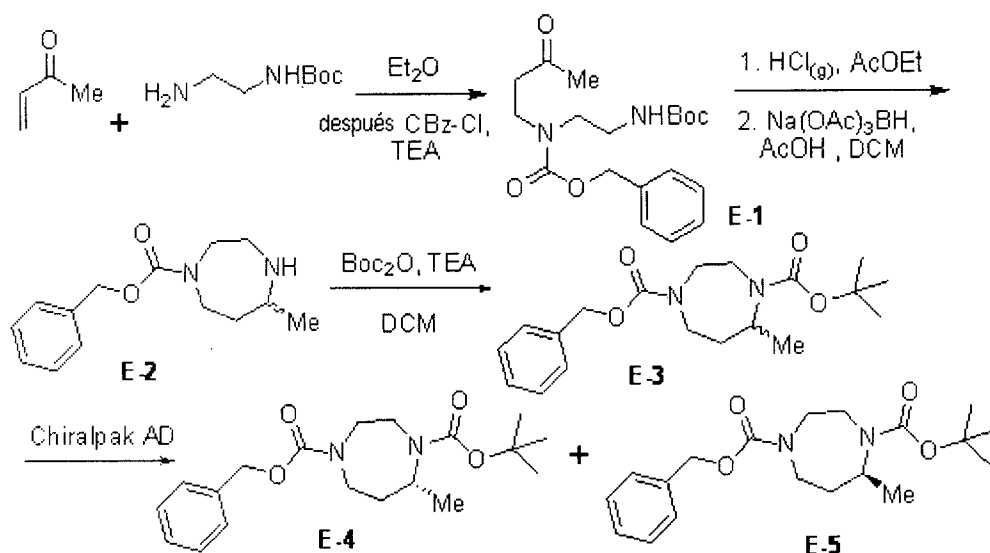


15 2,5-Dicloro-1,3-benzoxazol (D-1)

Se añadieron PCl₅ (6,2 g, 19,6 mmol) y aproximadamente 20 ml de CH₂Cl₂ a una suspensión de 5-cloro-2-mercaptobenzoxazol (5,0 g, 26,9 mmol) en POCl₃ (12,6 ml, 135 mmol). Después de agitar durante 5 días, se eliminaron los disolventes en rotavapor, se repartió el residuo entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases, se lavó la orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se disolvió el residuo en una cantidad mínima de CHCl₃, se añadieron hexanos y se separó por filtración una pequeña cantidad de sólidos. Se concentró el filtrado, proporcionando D-1 en forma de un sólido blanco. Datos para D-1: CL/EM: tr = 2,38 min; m/z (M+H) = 188,0 encontrado; 188,0 requerido.

ESQUEMA E

112



Metilcetona (E-1)

Se trató gota a gota una solución de Boc-etilendiamina (20,0 g, 125 mmol) en 250 ml de Et_2O con 10,2 ml (125 mmol) de metilvinilcetona y se dejó agitar durante 24 h. Se enfrió después la reacción a 0°C y se añadieron 22,6 ml (162 mmol) de trietilamina, seguido de 19,6 ml (137 mmol) de cloroformiato de bencilo. Se dejó calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente con agitación durante una noche. Se diluyó la reacción con AcOEt , se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, después con NaHCO_3 saturado y después salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando E-1 en forma de un aceite amarillo pálido. Datos para E-1: CL/EM: $\text{tr} = 2,22$ min, m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 265,2 encontrado; 365,2 requerido (se observa la pérdida del grupo Boc).

5-Metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (E-2)

Se saturó una solución de 39,0 g (107 mmol) de E-1 en 300 ml de AcOEt con HCl(g) , se tapó el matraz y se dejó agitar durante 2 h. Se eliminaron los disolventes en rotavapor, se disolvió el residuo en HCl 1 M, se lavó con Et_2O , se alcalinizó con NaOH y se extrajo tres veces con $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 2:1. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 y se filtraron, proporcionando 19,2 g de un aceite marrón. Se disolvió este material en 200 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron a éste 5 ml de AcOH . Después de agitar durante 2 h, se añadieron 23,1 g (109 mmol) de $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ y se agitó la mezcla resultante durante 48 h a temperatura ambiente. Se eliminó parte del disolvente en rotavapor y se descargó en un embudo de decantación que contenía una solución saturada de NaHCO_3 y $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 2:1. Se separaron las fases y se extrajo la acuosa dos veces más con $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 2:1. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una cantidad mínima de salmuera, se concentraron, se disolvieron en CH_2Cl_2 , se filtraron y se concentraron, proporcionando E-2 en forma de un aceite marrón. Datos para E-2: CL/EM: $\text{tr} = 1,12$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 249,1 encontrado; 249,2 requerido.

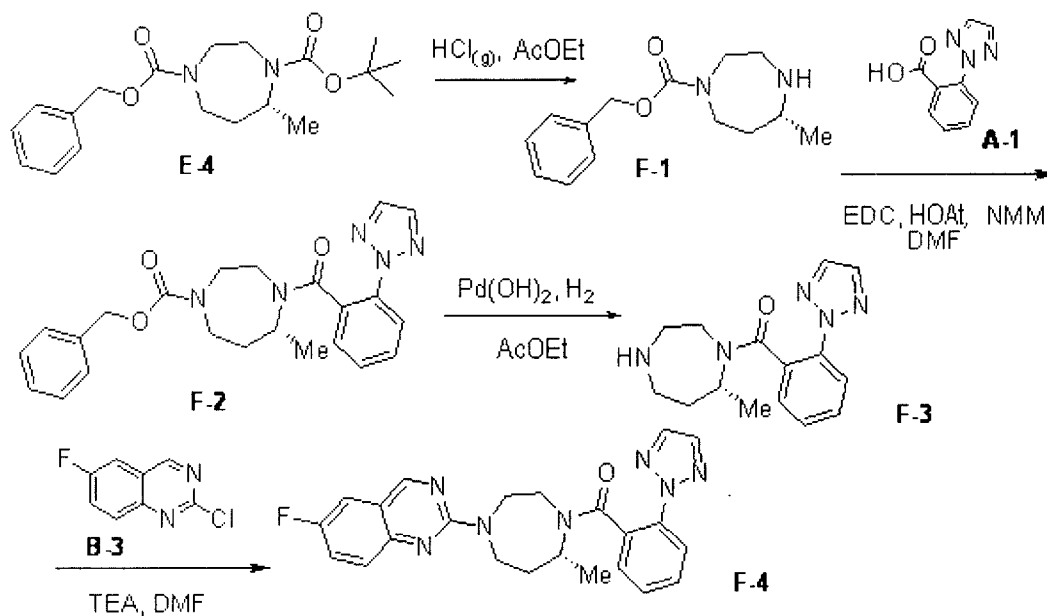
13

5-Metil-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 4-*terc*-butilo y 1-bencilo (E-3)

Se añadieron 26,7 ml (192 mmol) de trietilamina y 25,1 g (115 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo a una solución de 23,8 g (96 mmol) de E-2 en 200 ml de CH₂Cl₂. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ y se descargó en un embudo de decantación, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando E-3 en forma de un aceite incoloro. Datos para E-3: CL/EM: tr = 2,64 min; m/z (M + H) = 249,2 encontrado; 349,4 requerido (se observa la pérdida del grupo Boc).

(5*R*)-5-Metil-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*terc*-butilo (E-4) y (5*S*)-5-metil-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo y 4-*terc*-butilo (E-5)

Se separaron los enantiómeros de E-3 preparativamente en una columna Chiralpak AD de 10 cm x 5 cm mediante elución isocrática con 60% de EtOH y 40% de hexanos (que contiene 0,1% de dietilamina) a un caudal de 175 ml/minuto. Pudieron separarse aproximadamente 6 g de E-3 en un proceso en estas condiciones. Se realizó el análisis analítico en una columna Chiralpak AD de 0,46 cm x 25 cm con 60% de EtOH y 40% hexanos (que contiene 0,1% de dietilamina) a un caudal de 1 ml/minuto. El primer enantiómero en eluir (E-4), que se cree que es el enantiómero (*R*), es el isómero deseado y tenía un tiempo de retención de 4,12 minutos. Era una goma incolora de > 98% ee. El segundo enantiómero en eluir (E-5), que se cree que es el enantiómero (*S*), es el isómero indeseado y tenía un tiempo de retención de 4,82 minutos. Era una goma incolora de ~ 90 % ee.

ESQUEMA F(5*R*)-5-Metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (F-1)

Se saturó una solución de 15,0 g (43,0 mmol) de E-4 en 350 ml de AcOEt con HCl(g), se tapó el matraz y se dejó agitar durante 15 minutos. Se saturó de nuevo la solución con HCl (g), se tapó el matraz y se dejó agitar durante 30 minutos antes de eliminar los compuestos volátiles en rotavapor, proporcionando 13,0 g de la sal clorhidrato de F-1 en forma de una goma incolora.

5 Datos para F-1: CL/EM: tr = 1,10 min; m/z (M + H) = 249,2 encontrado; 249,3 requerido.

(5R)-5-Metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (F-2)

Se añadieron 12,2 g (63,5 mmol) de EDC a una solución de 12,0 g (42,3 mmol) de la sal clorhidrato de F-1, 8,8 g (46,6 mmol) de A-1, 6,92 g (50,8 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 18,6 ml (169 mmol) de *N*-metilmorfolina en 200 ml de DMF, y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre AcOEt y KHSO₄ acuoso al 10%, se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en rotavapor. Se extrajeron de nuevo las fases ácidas y básicas anteriores con AcOEt. Se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó, se concentró y se combinó con el residuo orgánico anterior. Se purificó la cantidad total de residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando F-2 en forma de un aceite incoloro. Datos para F-2: CL/EM: tr = 2,25 min; m/z (M + H) = 420,3 encontrado; 420,5 requerido.

(7R)-7-Metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (F-3)

Se practicó el vacío a presión reducida un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 12,2 g (29,0 mmol) de F-2 en 250 ml de AcOEt, y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. Se añadieron después al matraz 20,4 g de Pd(OH)₂ sobre carbono al 20%. Se practicó el vacío a presión reducida de nuevo y se purgó tres veces en atmósfera de N₂, y después tres veces con H₂. Se agitó la reacción en atmósfera de H₂ durante una noche, después se filtró a través de una almohadilla de Celite, aclarando con AcOEt seguido de MeOH. Se concentró el filtrado, proporcionando F-3 en forma de un sólido blanco. Datos para F-3: CL/EM: tr = 0,81 y 1,01 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 286,2 encontrado; 286,3 requerido.

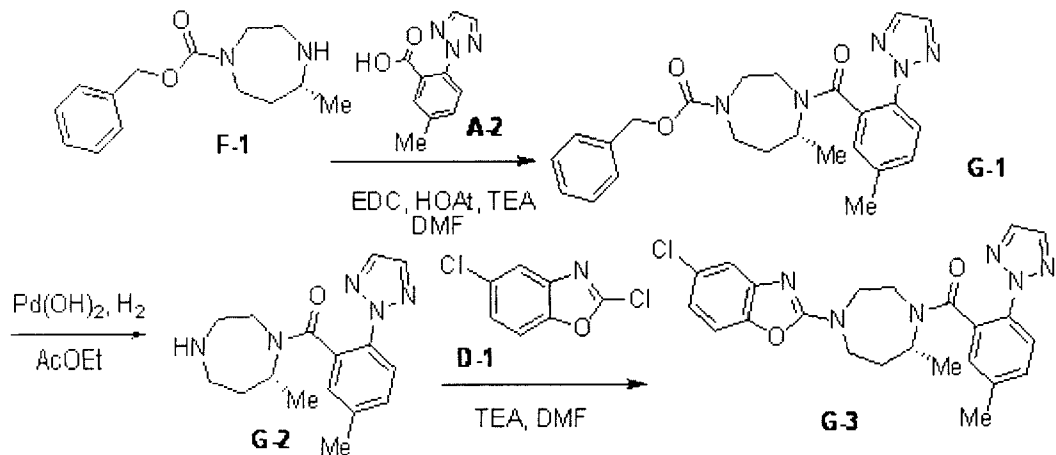
6-Fluoro-2-{(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}quinazolina (F-4)

Se añadieron 4,40 ml (31,5 mmol) de trietilamina y 1,92 g (10,5 mmol) de B-3 a 3,0 g (10,5 mmol) de F-3 en 50 ml de DMF, y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 75°C durante 4 h, se redujo la temperatura del baño a 50°C y se agitó la reacción durante una noche a esa temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar en rotavapor, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/AcOEt), proporcionando F-4 en forma de un sólido amarillo. Datos para F-4: CL/EM: tr = 1,88 y 1,95 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 432,2 encontrado; 432,2 requerido; EMAR (APCI) m/z (M+H) 432,1949 encontrado; 432,1943

115

requerido.

ESQUEMA G



(5R)-5-

Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (G-1)

5 Se añadieron 22,5 g (118 mmol) de EDC a una solución de 22,3 g (78 mmol) de la sal clorhidrato de F-1, 15,9 g (78 mmol) de A-2, 12,8 g (94 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 43,1 ml (392 mmol) de N-metilmorfolina en 300 ml de DMF, y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en rotavapor. Se purificó el
10 residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando G-1 en forma de una goma incolora. Datos para G-1: CL/EM: tr = 2,22 min; m/z (M + H) = 434,2 encontrado; 434,2 requerido.

(7R)-7-Metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (G-2)

15 Se practicó el vacío a presión reducida en un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 29,6 g (68,3 mmol) de G-1 en 300 ml de AcOEt y 200 ml de MeOH, y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. Se añadieron después al matraz 2,4 g de Pd(OH)₂ sobre carbono al 20%. Se practicó el vacío a presión reducida de nuevo, se purgó tres veces en atmósfera de N₂ y después tres veces con H₂. Se agitó la reacción en atmósfera de H₂ durante tres días, después se filtró a través de una almohadilla de Celite, aclarando con AcOEt seguido de MeOH. Se
20 concentró el filtrado, proporcionando G-2 en forma de una espuma blanca. Datos para G-2: CL/EM: tr = 0,96 y 1,13 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 300,0 encontrado; 300,2 requerido.

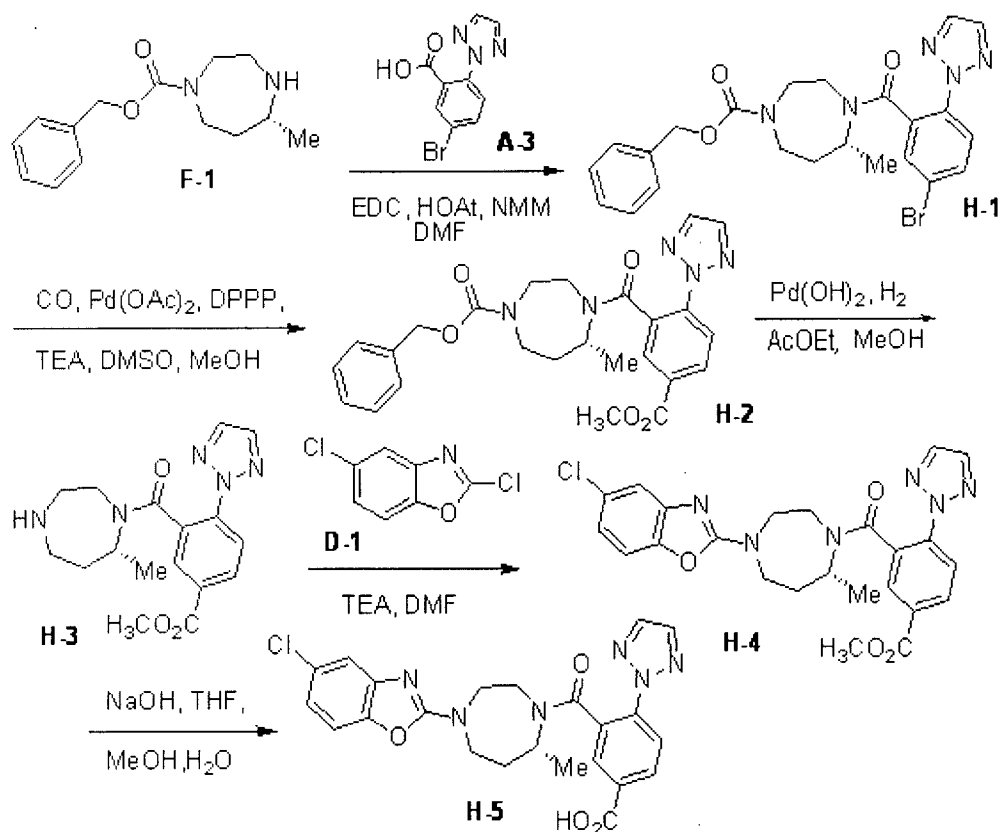
5-Cloro-2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol (G-3)

25 Se añadieron 29,3 ml (210 mmol) de trietilamina y 13,2 g (70,1 mmol) de D-1 a 21,0 g (70,1 mmol) de G-2 en 250 ml de DMF, y se calentó la mezcla en un baño de aceite a 75°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de

116

concentrar en rotavapor, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/AcOEt), proporcionando una goma. Se agitó la goma en una mezcla de 150 ml de AcOEt y 300 ml de hexanos durante una noche. La filtración proporcionó G-3 en forma de un sólido blanco. Datos para G-3: CL/EM: tr = 2,29 min; m/z (M + H) = 451,1 encontrado; 451,2 requerido; EMAR (APCI) m/z (M+H) 451,1631 encontrado; 451,1644 requerido.

ESQUEMA H



(5R)-4-[5-Bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-5-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (H-1)

Se añadieron 2,52 g (13,2 mmol) de EDC a una solución de 2,5 g (8,8 mmol) de la sal clorhidrato de F-1, 2,35 g (8,8 mmol) de A-3, 1,43 g (10,5 mmol) de 1-hidroxí-7-azabenzotriazol y 4,83 ml (43,9 mmol) de *N*-metilmorfolina en 35 ml de DMF, y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se repartió la reacción entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando H-1 en forma de un sólido blanco. Datos para H-1: CL/EM: tr = 2,28 y 2,34 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); m/z (M + H) = 498,1 encontrado; 498,1 requerido.

(5R)-4-[5-(Metoxicarbonil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-5-metil-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo (H-2)

Se burbujó monóxido de carbono a través de una solución de 2,63 g (5,3 mmol) de H-1,

118

118 mg (0,53 mmol) de acetato de paladio (II), 218 mg (0,53 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano y 2,21 ml (15,8 mmol) de trietilamina en 20 ml de metanol y 10 ml de DMSO a 80°C durante 10 minutos. Se dispuso después la reacción bajo una bombona de monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante una noche. Se repartió la reacción entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró en rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice (AcOEt/hexanos), proporcionando H-2 en forma de una goma incolora. Datos para H-2: CL/EM: tr = 2,10 y 2,16 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 478,1 encontrado; 478,2 requerido.

10 3-{[(7R)-7-Metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (H-3)

Se practicó el vacío a presión reducida a un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 750 mg (1,57 mmol) de H-2 en 100 ml de AcOEt y 20 ml de MeOH y se purgó tres veces en atmósfera de N₂. Se añadieron después al matraz 1,1 g de Pd(OH)₂ sobre carbono al 20%. Se practicó el vacío a presión reducida de nuevo, se purgó tres veces en atmósfera de N₂ y después tres veces con H₂. Se agitó la reacción en atmósfera de H₂ durante 24 horas, después se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con AcOEt, seguido de MeOH. Se concentró el filtrado, proporcionando H-3 en forma de una goma incolora. Datos para H-3: CL/EM: tr = 1,01 y 1,13 min (se observan dos confórmeros en estas condiciones); *m/z* (M + H) = 344,1 encontrado; 344,2 requerido

20 3-{[(7R)-4-(5-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (H-4)

Se añadieron 0,22 ml (1,57 mmol) de trietilamina y 310 mg (1,65 mmol) de D-1 a 540 mg (1,57 mmol) de H-3 en 10 ml de DMF, y se calentó la mezcla en un bloque de aluminio a 50°C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar en rotavapor, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/AcOEt), proporcionando H-4 en forma de un sólido blanco. Datos para H-4: CL/EM: tr = 2,24 min; *m/z* (M + H) = 495,1 encontrado; 495,2 requerido. EMAR (APCI) *m/z* (M+H) = 495,1561 encontrado; 495,1542 requerido.

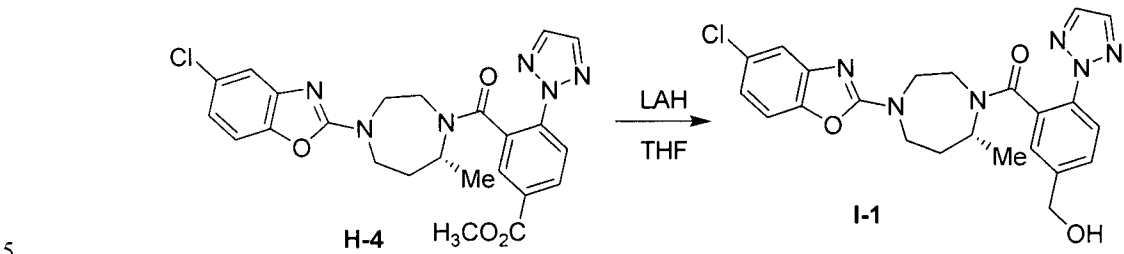
30 Ácido 3-{[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (H-5)

Se añadieron 1,94 ml (1,94 mmol) de solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio a 120 mg (0,24 mmol) de H-4 en 20 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O, y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la reacción eliminando los disolventes orgánicos, después se diluyó con AcOEt y se lavó con NaOH 1 M tres veces. Se acidificaron las fases acuosa con HCl 1 M, se lavaron tres veces con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de concentrar en rotavapor,

118

se suspendió el residuo en Et₂O/hexanos y se concentró, proporcionando H-5 en forma de un sólido blanco. Datos para H-5: CL/EM: tr = 1,94 min; *m/z* (M + H) = 481,1 encontrado; 481,1 requerido. EMAR (APCI) *m/z* (M+H) 481,1409 encontrado; 481,1386 requerido.

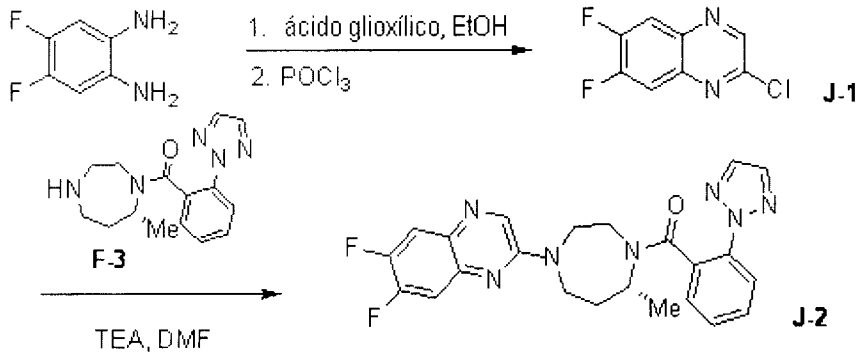
ESQUEMA I



[3-{[(7*R*)-4-(5-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol (I-1)

Se añadieron 0.70 ml (1,62 mmol) de solución 2,3 M de hidruro de litio y aluminio (1,62 mmol) en THF a 400 mg (0,81 mmol) de H-4 en 10 ml de THF, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con agua, después se diluyó con AcOEt, se lavó con HCl 1 M, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar en rotavapor, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/AcOEt), se concentró, se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró de nuevo, proporcionando I-1 en forma de un sólido blanco. Datos para I-1: CL/EM: tr = 1,86 min; *m/z* (M + H) = 467,1 encontrado; 467,2 requerido. EMAR (APCI) *m/z* (M+H) 467,1623 encontrado; 467,1593 requerido.

ESQUEMA J



2-Cloro-6,7-difluoroquinoxalina (J-1)

Se trató una solución de 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina (3 g, 20,82 mmol) en EtOH (100 ml) con ácido glioxílico (2,34 ml, 21,02 mmol, 50% en peso en agua) y se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla a 0°C y se recogió el sólido por filtración. Se diluyó este material con POCl₃ (29,1 ml, 312 mmol) y se agitó a reflujo durante 1 h. Se eliminó el condensador a reflujo y se condujo una corriente de gas N₂ sobre la mezcla a medida que se dejaba concentrar. Se diluyó la mezcla con DCM, se enfrió a 0°C y se añadió lentamente Na₂CO₃ acuoso al 5%. Se vertió la mezcla en un embudo de decantación y se separaron las

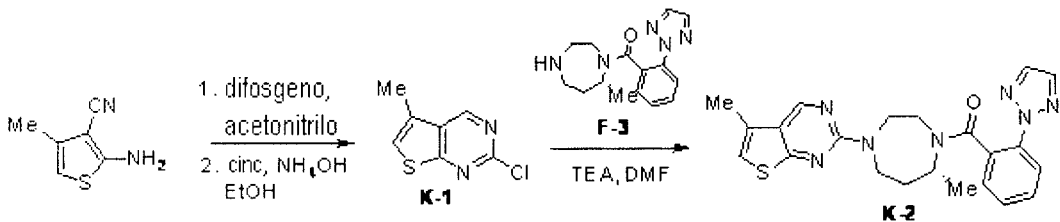
719

fases. Se lavó la fase orgánica con Na₂CO₃ acuoso al 5%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el material bruto en CHCl₃, se trató con 12 g de gel de sílice y se concentró hasta un polvo fino. Se cargó éste en gel de sílice y se purificó mediante elución isocrática (10% de AcOEt en DCM), proporcionando J-1 en forma de un sólido blanquecino.

5 Datos para J-1: RMN-¹H (500 MHz. CDCl₃): □ 8,8 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,8 (m, 1H) ppm.
6,7-Difluoro-2-{(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}quinoxalina (J-2)

Se añadieron 1,04 ml (7,5 mmol) de trietilamina y 500 mg (2,5 mmol) de J-1 a 711 mg (2,5 mmol) de F-3 en 10 ml de DMF, y se calentó la mezcla en un bloque de aluminio a 75°C
10 durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de concentrar en rotavapor, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/AcOEt), se concentró, se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró de nuevo, proporcionando J-2 en forma de un sólido amarillo. Datos para J-2: CL/EM: tr = 2,20 min; m/z
15 (M + H) = 450,0 encontrado; 450,2 necesario. EMAR (APCI) m/z (M+H) 450,1862 encontrado; 450,1848 necesario.

ESQUEMA K



2-Cloro-5-metiltieno[2,3-d]pirimidina (K-1)

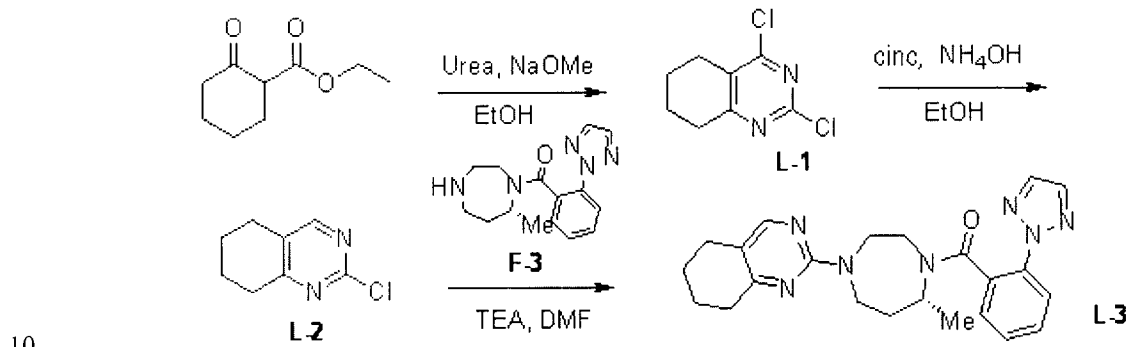
20 Se añadieron 2,0 ml (16,3 mmol) de difosgeno a 1,5 g (10,9 mmol) de 2-amino-4-metiltiofeno-3-carbonitrilo en acetonitrilo (9 ml), y se calentó la mezcla en un tubo sellado a 100°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió lentamente la reacción en agua y se repartió entre agua y AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se disolvió el sólido amarillo residual en etanol (30 ml) y
25 se añadieron a esta suspensión 2,4 g (36,1 mmol) de cinc en polvo y 3,1 ml (22,6 mmol) de hidróxido de amonio, y se calentó la reacción a 78°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de Celite, se repartió entre AcOEt y agua y se extrajo con AcOEt (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida
30 (AcOEt/hexanos), proporcionando K-1 en forma de un sólido blanquecino. Datos para K-1: CL/EM: tr = 2,03 min; m/z (M + H) = 185,1 encontrado; 185,0 requerido.

5-Metil-2-{(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}tieno[2,3-d]pirimidina (K-2)

20

Se añadieron 0,1 ml (0,73 mmol) de trietilamina a 27 mg (0,15 mmol) de 2-cloro-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina y 42 mg (0,15 mmol) de F-3 in DMF (1,0 ml), y se calentó la mezcla a 90°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la reacción en agua y se repartió entre agua y AcOEt. Se lavó la fase orgánica con NH₄Cl saturado, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando K-2 en forma de un sólido espumoso blanquecino. Datos para K-2: CL/EM: tr = 2,68 min; *m/z* (M + H) = 434,1 encontrado; 434,2 requerido; EMAR *m/z* (M+H) = 434,1769 encontrado; 434,1764 requerido.

ESQUEMA L



2,4-Dicloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (L-1)

Se añadieron 29,4 ml (118 mmol) de metóxido de sodio y 4,6 g (76 mmol) de urea a 10,0 g (58,8 mmol) de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo en etanol (200 ml), y se calentó la mezcla a 80°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó por filtración un sólido blanco y se lavó varias veces con dietiléter frío. Después de secar a alto vacío, se disolvió el sólido en oxiclورو de fósforo puro (77 ml) y se calentó a 120°C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se eliminó el oxiclورو de fósforo en exceso mediante rotavapor. Se repartió el residuo entre AcOEt (400 ml) y agua (200 ml), y se lavó la fase orgánica secuencialmente con NaHCO₃ saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando L-1 en forma de un sólido ligeramente amarillo. Datos para L-1: CL/EM: tr = 2,49 min; *m/z* (M + H) = 203,1 encontrado; 203,0 requerido.

2-Cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (L-2)

Se descloraron 4,7 g (23,1 mmol) de L-1 de forma análoga a la descrita para K-1, proporcionando L-2 en forma de un sólido blanco. Datos para L-2: CL/EM: tr = 1,92 min; *m/z* (M + H) = 169,2 encontrado; 169,1 requerido.

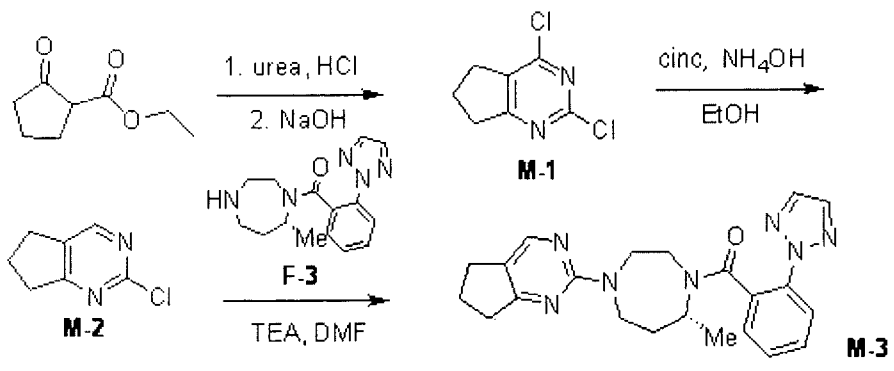
2-{(5*R*)-5-Metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (L-3)

Se acoplaron 284 mg (1,68 mmol) de L-2 y 400 mg (1,40 mmol) de F-3 de una forma análoga a la descrita para K-2, proporcionando L-3 en forma de un sólido blanco. Datos para L-

21

3: CL/EM: tr = 1,73 min; m/z (M + H) = 418,1 encontrado; 418,2 requerido; EMAR m/z (M+H) = 418,2348 encontrado; 418,2355 requerido.

ESQUEMA M



5 2,4-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (M-1)

Se añadieron 0,80 ml (9,6 mmol) de HCl concentrado y 5,8 g (96,0 mmol) de urea a 10 g (64,0 mmol) de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo en etanol (130 ml), y se calentó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó por filtración un sólido y se lavó varias veces con dietiléter frío. Después de secar a alto vacío, se disolvió el sólido blanco en NaOH 1 N (100 ml) y se calentó a 110°C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 3 N a pH 2 y se recogió un sólido por filtración. Se lavó el sólido con dietiléter frío y se secó a alto vacío durante una noche (procedimiento ligeramente modificado de *Eur. J. Med. Chem.* 1980, 15, 317-322). Después de secar a alto vacío, se disolvió el sólido en oxiclورو de fósforo puro (55 ml) y se calentó a 120°C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se eliminó el oxiclورو de fósforo en exceso mediante rotavapor. Se repartió el residuo entre AcOEt (400 ml) y agua (200 ml), y se lavó la fase orgánica secuencialmente con NaHCO₃ saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando M-1 en forma de un sólido blanco.

10 Datos para M-1: CL/EM: tr = 2,40 min; m/z (M + H) = 189,1 encontrado; 189,0 requerido.

2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (M-2)

Se descloraron 4,2 g (22,2 mmol) de M-1 de una forma análoga a la descrita para K-1, proporcionando M-2 en forma de un sólido blanco. Datos para M-2: CL/EM: tr = 1,22 min; m/z (M + H) = 155,1 encontrado; 155,0 requerido.

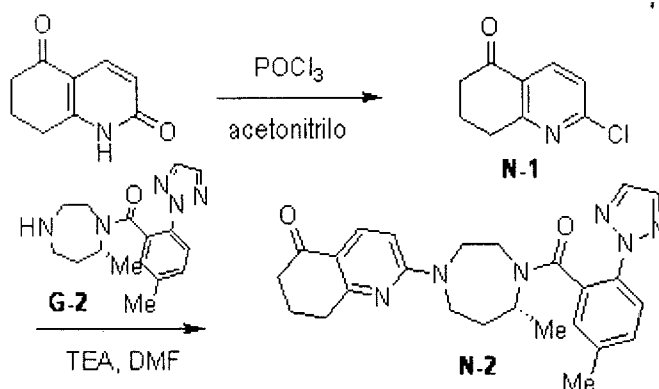
25 2-((5R)-5-Metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (M-3)

Se acoplaron 32,5 mg (0,21 mmol) de M-2 y 30 mg (0,105 mmol) de F-3 de una forma análoga a la descrita para K-2, proporcionando M-3 en forma de un sólido blanco. Datos para M-3: CL/EM: tr = 1,88 min; m/z (M + H) = 404,4 encontrado; 404,2 requerido; EMAR m/z (M+H) = 404,2204 encontrado; 404,2199 requerido.

30

172

ESQUEMA N



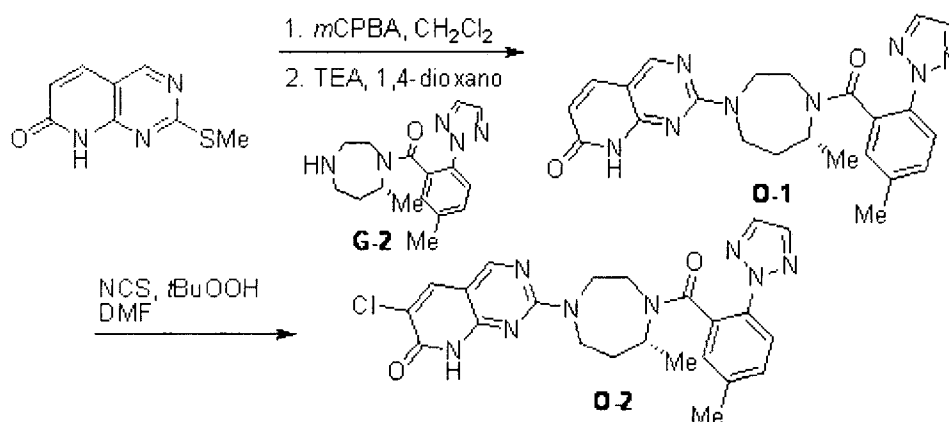
2-Cloro-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (N-1)

Se añadieron 1,14 ml (12,3 mmol) de oxiclورو de fósforo a 200 mg (1,23 mmol) de 7,8-dihidroquinolin-2,5(1H,6H)-diona en acetonitrilo (6,1 ml), y se calentó la mezcla a 65°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se eliminó el oxiclورو de fósforo en exceso mediante rotavapor. Se repartió el residuo entre AcOEt (400 ml) y agua (200 ml), y se lavó la fase orgánica secuencialmente con NaHCO₃ saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando N-1 en forma de un sólido beis. Datos para N-1: CL/EM: tr = 1,64 min; m/z (M + H) = 182,1 encontrado; 182,0 requerido.

2-{(5R)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (N-2)

Se acoplaron 36,4 mg (0,21 mmol) de N-1 y 50 mg (0,105 mmol) de G-2 de una manera análoga a la descrita para K-2, proporcionando N-2 en forma de un sólido blanco. Datos para N-2: CL/EM: tr = 1,88 min; m/z (M + H) = 445,1 encontrado; 445,2 necesario; EMAR m/z (M+H) = 445,2357 encontrado; 445,2352 requerido.

ESQUEMA O



2-{(5R)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (O-1)

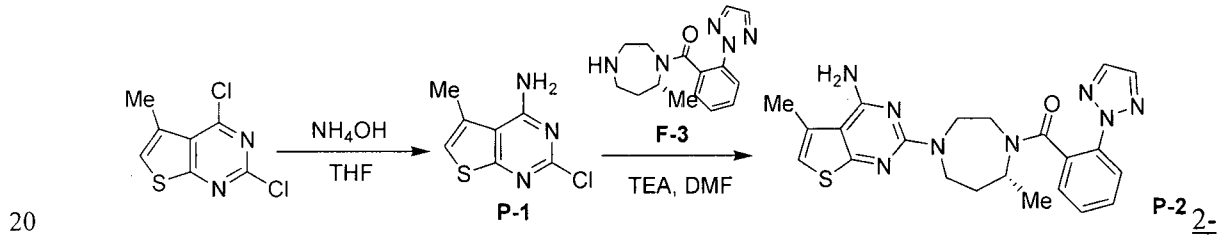
Se añadieron 1,55 g (6,93 mmol) de m-CPBA a 670 mg (3,47 mmol) de 2-

(metiltio)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (sintetizada mediante procedimientos encontrados en *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4606-4616) en CH₂Cl₂ (17 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró directamente la reacción y se redisolvió en dioxano (10 ml). Se añadieron a esta solución 675 mg (2,25 mmol) de G-2 y 2,4 ml (17,3 mmol) de trietilamina. Se calentó la reacción a 100°C durante 6 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con AcOEt (4 x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando O-1 en forma de un sólido. Datos para O-1: CL/EM: tr = 2,01 min; *m/z* (M + H) = 445,4 encontrado; 445,2 requerido.

6-Cloro-2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (O-2)

Se añadieron 347 mg (2,60 mmol) de *N*-clorosuccinimida (NCS) y 108 mg (0,45 mmol) de peróxido de benzoilo a 660 mg (1,49 mmol) de O-1 en DMF (7,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con AcOEt (75 ml) y se lavó con agua (4 x 30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando O-2 en forma de un sólido blanco. Datos para O-2: CL/EM: tr = 2,19 min; *m/z* (M + H) = 479,1 encontrado; 479,2 requerido; EMAR *m/z* (M+H) = 479,1748 encontrado; 479,1710 requerido.

ESQUEMA P



Cloro-5-metiltieno[2,3]pirimidin-4-amina (P-1)

Se añadió hidróxido de amonio (0,57 g, 4,5 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-metiltieno[2,3]pirimidina (0,20 g, 0,9 mmol) en 5 ml de THF, y se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Se repartió después el sistema entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó utilizando cromatografía en fase normal (0-> 75% de AcOEt/hexanos), proporcionando P-1 en forma de un polvo color hueso. Datos para P-1: CL/EM: tr = 1,48 min; *m/z* (M + H) = 200,1 encontrado; 200,1 requerido.

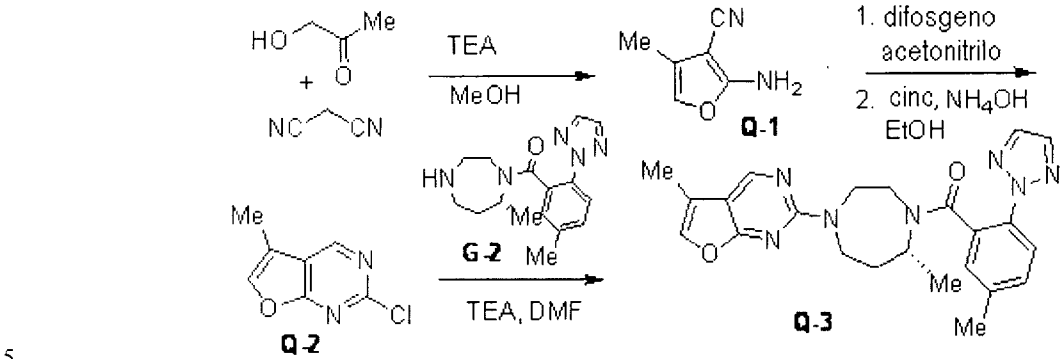
5-Metil-2-(4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}tieno[2,3]pirimidin-4-amina (P-2)

Se añadió trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) a una solución de P-1 (0,09 g, 0,49 mmol) y F-3 (0,15 g, 0,54 mmol) en 2 ml de DMF, y se calentó el sistema en microondas a 185°C durante 40 minutos. Se repartió después el sistema entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó utilizando cromatografía en fase normal (AcOEt/hexanos),

124

proporcionando P-2 en forma de una espuma blanca. Datos para P-2: CL/EM: tr = 1,45 min; m/z (M + H) = 449,1 encontrado; 449,1 requerido. EMAR m/z (M+H) = 449,1869 encontrado; 449,1867 requerido.

ESQUEMA Q



2-Amino-4-metil-3-furonitrilo (Q-1)

Se añadieron una solución de malonitrilo (0,9 g, 13,5 mmol) en TEA (1,36 g, 13,5 mmol) 1 y 10 ml de MeOH a una solución de hidroxiacetona (1,0 g, 13,5 mmol) en 45 ml de MeOH. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes en rotavapor, proporcionando Q-1 en forma de un semisólido marrón. Datos para Q-1: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,01 (s, 3H), 4,71 (s a, 2H), 6,57 (s, 1H).

2-Cloro-5-metilfuro[2,3]pirimidina (Q-2)

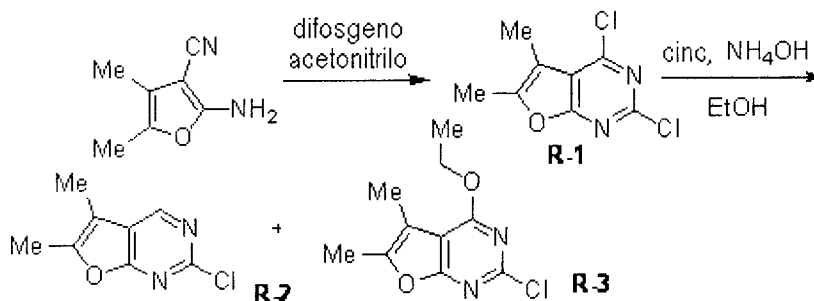
Se añadió difosgeno (3,9 g, 19,6 mmol) a una solución de Q-1 (1,6 g, 13,1 mmol) en 13 ml de ACN en un tubo sellado, y se calentó a 95°C durante una noche. Se enfrió el sistema a temperatura ambiente y se repartieron los contenidos entre AcOEt/DCM y agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, proporcionando un aceite marrón. Se añadieron cinc en polvo (2,6 g, 39,4 mmol) e hidróxido de amonio (3,0 g, 24,6 mmol) a una solución de este aceite marrón (1,0 g, 4,9 mmol) en 30 ml de EtOH y se calentó a 78°C durante 0,5 h. Se enfrió después el sistema y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se repartió después el filtrado entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal (AcOEt/hexanos), proporcionando Q-2 en forma de un sólido cristalino amarillo. Datos para Q-2: CL/EM: tr = 1,65 min; m/z (M + H) = 169,0 encontrado; 169,0 necesario.

5-Metil-2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-Il)benzoil]-1,4-diazepan-1-Il}furo[2,3]pIrimidina (Q-3)

Se añadió trietilamina (0,07 g, 0,71 mmol) a una solución de Q-2 (0,02 g, 0,14 mmol) y G-2 (0,04 g, 0,14 mmol) en 2 ml de DMF, y se calentó el sistema en microondas a 120°C durante 25 minutos. Se filtraron los contenidos de la reacción y se purificaron en condiciones en fase inversa (5%→95% de 0,1% de TFA en agua: 0,1% de TFA en ACN), seguido de formación de la base libre con carbonato saturado, proporcionando Q-3 en forma de una espuma color hueso. Datos para Q-3: CL/EM: tr = 2,55 min; m/z (M + H) = 432,3 encontrado; 432,4 requerido.

EMAR m/z (M+H) = 432,2144 encontrado; 432,2143 requerido.

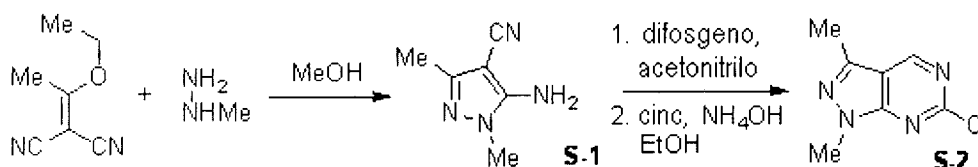
ESQUEMA R



2-Cloro-5,6-dimetilfuro[2,3]pirimidina (R-2) y 2-cloro-4-etoxi-5,6-dimetilfuro[2,3]pirimidina (R-3)

- Se añadió difosgeno (3,9 g, 19,6 mmol) a una solución de 2-amino-4,5-dimetil-3-furonitrilo (1,0 g, 7,3 mmol) en 7 ml de ACN en un tubo sellado, y se calentó a 95°C durante una noche. Se enfrió el sistema a temperatura ambiente y se repartieron los contenidos entre AcOEt/DCM y agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron, utilizando cromatografía en fase normal (0-> 100% de AcOEt/hexanos), proporcionando R-1 en forma de un sólido rosa. Se añadieron cinc en polvo (0,56 g, 8,6 mmol) e hidróxido de amonio (0,67 g, 5,4 mmol) a este sólido (0,23 g, 1,0 mmol) en 8 ml de EtOH y se calentó a 78°C durante una noche. Se enfrió después el sistema y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se repartió después el filtrado entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando una mezcla de R-2 y R-3 en forma de un sólido que se llevó adelante tal cual. Datos para R-2: CL/EM: tr = 2,04 min; m/z (M + H) = 183,0 encontrado; 183,0 requerido. Datos para R-3: CL/EM: tr = 3,19 min; m/z (M + H) = 227,1 encontrado; 227,0 requerido.

ESQUEMA S



5-Amino-1,3-dimetilpirazol-4-carbonitrilo (S-1)

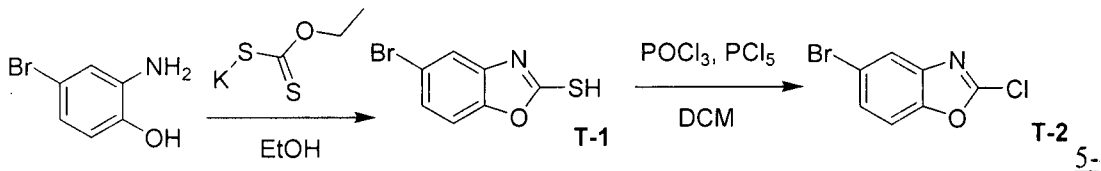
- Se añadió metilhidrazina (1,3 g, 29,4 mmol) a una solución de (1-etoxietiliden)malonitrilo (4,0 g, 29,4 mmol) en 75 ml de MeOH y se agitó el sistema a 65°C durante 2 h. Se vertieron los contenidos de reacción en un matraz que contenía HCl 1 N. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes en rotavapor, proporcionando un semisólido marrón. Se repartió este material entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando S-1 en forma de un polvo de color tostado. Datos para S-1: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,13 (s a, 2H).

6-Cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]pirimidina (S-2)

156

Se añadió difosgeno (2,1 g, 11,0 mmol) a una solución de S-1 (1,0 g, 7,3 mmol) en 7 ml de ACN en un tubo sellado y se calentó a 95°C durante una noche. Se enfrió el sistema a temperatura ambiente, se repartieron los contenidos entre AcOEt/DCM y agua, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron utilizando cromatografía en fase normal (AcOEt/hexanos), proporcionando un polvo cristalino blanco. Se añadieron cinc en polvo (0,9 g, 13,9 mmol) e hidróxido de amonio (1,1 g, 8,7 mmol) a una solución de este polvo cristalino blanco (0,37 g, 1,7 mmol) en 12 ml de EtOH, y se calentó a 78°C durante 0,5 h. Se enfrió después el sistema y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se repartió el filtrado entre AcOEt y agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando S-2 en forma de un sólido amarillo. Datos para S-2: CL/EM: tr = 1,31 min; m/z (M + H) = 183,1 encontrado; 183,0 requerido

ESQUEMA T



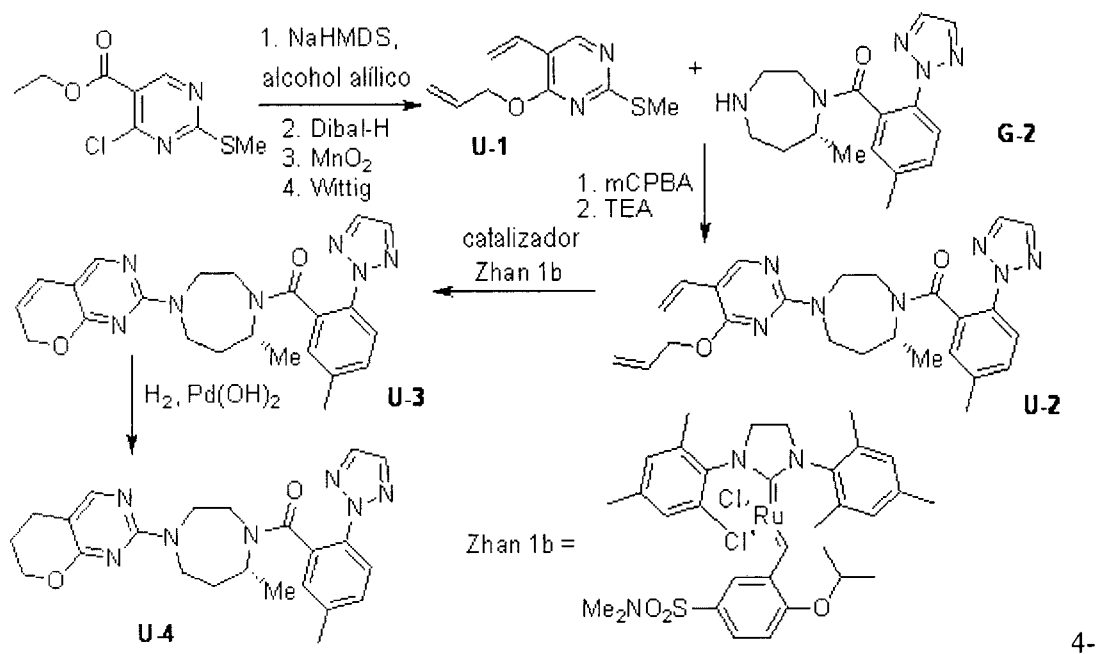
Bromo-1,3-benzoxazol-2-thiol (T-1)

Se añadió etilxantato de potasio (5,1 g, 31,9 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromofenol (3,0 g, 15,9 mmol) en 45 ml de EtOH y se agitó el sistema a 80°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se eliminó el disolvente a vacío, después se disolvió en agua y se acidificó con ácido acético, dando como resultado la formación de precipitado. Se recogió este precipitado por filtración, que proporcionó T-1 en forma de un polvo blanco grisáceo. Datos para T-1: CL/EM: tr = 2,17 min; m/z (M+H) = 230,0 encontrado; 230,0 requerido.

5-Bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (T-2)

Se añadió oxiclورو de fósforo (6,0 g, 39,1 mmol) a una solución de T-1 (1,8 g, 7,8 mmol) en 6 ml de DCM, seguido de pentaclورو de fósforo (2,4 g, 11,7 mmol), y se agitó el sistema durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se repartieron los contenidos de reacción entre DCM, una solución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó utilizando cromatografía en fase normal (AcOEt/hexanos), proporcionando T-2 en forma de un sólido blanco. Datos para T-2: CL/EM: tr = 2,37 min; m/z (MS) = 232,9 encontrado; 232,9 requerido.

ESQUEMA U



(Aliloxi)-2-(metiltio)-5-vinilpirimidina (U-1)

Se añadieron 1,12 g (19,3 mmol) de alcohol alílico y 6,45 ml (12,9 mmol, 2 M en THF) de NaHMDS a 3,0 g (12,9 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo en THF (65 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con salmuera. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (4 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se redisolvió la mezcla de reacción bruta en THF (50 ml) y se añadieron 38,7 ml (38,7 mmol, 1 M en THF) de hidruro de diisobutilaluminio a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción después de 45 minutos con tartrato de sodio y potasio saturado. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt (4 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un aceite. Se disolvió el aceite resultante en cloroformo (31 ml) y se añadieron a esta solución 4,1 g (4,7 mmol) de MnO₂. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró a través de Celite y se concentró, proporcionando un aceite transparente. Se añadió el aceite resultante en THF (10 ml) a una suspensión de 8,3 ml (16,7 mmol, 2 M en THF) de NaHMDS y 6,8 g (19,0 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF (40 ml), y se agitó la reacción durante 2 h. Se inactivó la reacción con agua (50 ml) y se extrajo con AcOEt (4 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un aceite. Datos para U-1: CL/EM: tr = 2,87 min; m/z (M + H) = 208,9 encontrado; 209,1 requerido.

(5R)-1-[4-(Aliloxi)-5-vinilpirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (U-2)

Se añadieron 1,08 g (4,8 mmol) de *m*-CPBA a 500 mg (2,40 mmol) de U-1 en CH₂Cl₂ (12,0 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró

178

directamente la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en DMF (10 ml). Se añadieron a la mezcla de reacción 1,67 ml (12,0 mmol) de trietilamina y 1,44 g (4,8 mmol) de G2, y se calentó la reacción a 100°C. Después de 4 h, se enfrió la reacción y se repartió entre AcOEt y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando U-2 en forma de un sólido espumoso. Datos para U-2: CL/EM: tr = 2,30 min; *m/z* (M + H) = 460,3 encontrado; 460,2 requerido.

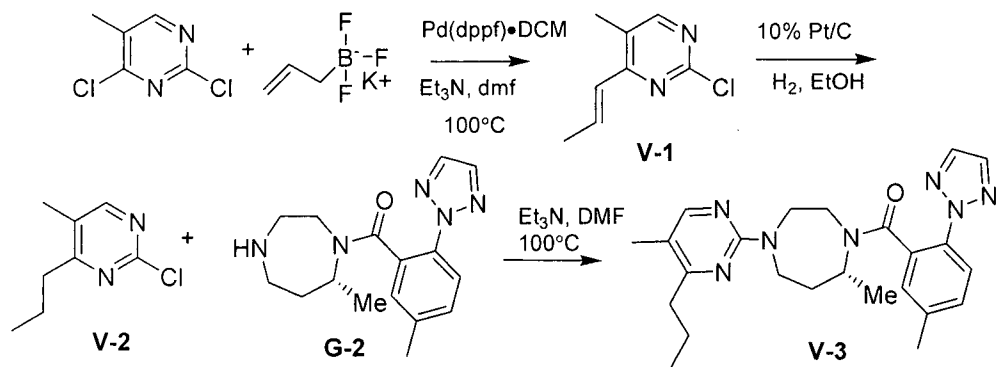
2-[(5*R*)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]-7*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidina (U-3)

Se añadieron 0,12 g (4,8 mmol) de catalizador Zhan 1b a 500 mg (1,09 mmol) de U-2 en 1,2-dicloroetano desgasificado (5,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se repartió la mezcla entre AcOEt y agua, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando U-3 en forma de un sólido espumoso. Datos para U-3: CL/EM: tr = 1,69 min; *m/z* (M + H) = 432,2 encontrado; 432,2 requerido; EMAR *m/z* (M+H) = 432,2155 encontrado; 432,2143 requerido.

2-[(5*R*)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidina (U-4)

Se añadieron 68 mg de hidróxido de paladio al 20% en peso a 420 mg (0,97 mmol) de U-3 en acetato de etilo desgasificado (9,7 ml), y se dispuso la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se filtró la reacción a través de Celite y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando U-4 en forma de un sólido espumoso. Datos para U-4: CL/EM: tr = 1,63 min; *m/z* (M + H) = 434,2 encontrado; 434,1 requerido; EMAR *m/z* (M+H) = 434,2312 encontrado; 434,2299 requerido.

ESQUEMA V



2-Cloro-5-metil-4-[(1*E*)-prop-1-en-1-il]pirimidina (V-1)

Se añadieron 1,5 g (10,1 mmol) de aliltri fluoroborato de potasio, 150 mg (0,8 mmol) de PdCl₂(dppf)·DCM y 1,54 ml (11 mmol) de trietilamina a 1,5 g (9,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-

129

metilpirimidina en DMF (35 ml). Se agitó la reacción a 100°C durante 15 horas. Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un aceite. Datos para V-1: CL/EM: tr = 2,06 min; m/z (M + H) = 169,1

5 encontrado; 169,6 requerido.

2-Cloro-5-metil-4-propilpirimidina (V-2)

Se añadieron 100 mg de platino sobre carbono al 10% a 550 mg (3,26 mmol) de V-1 en etanol (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente con bombona a presión de gas

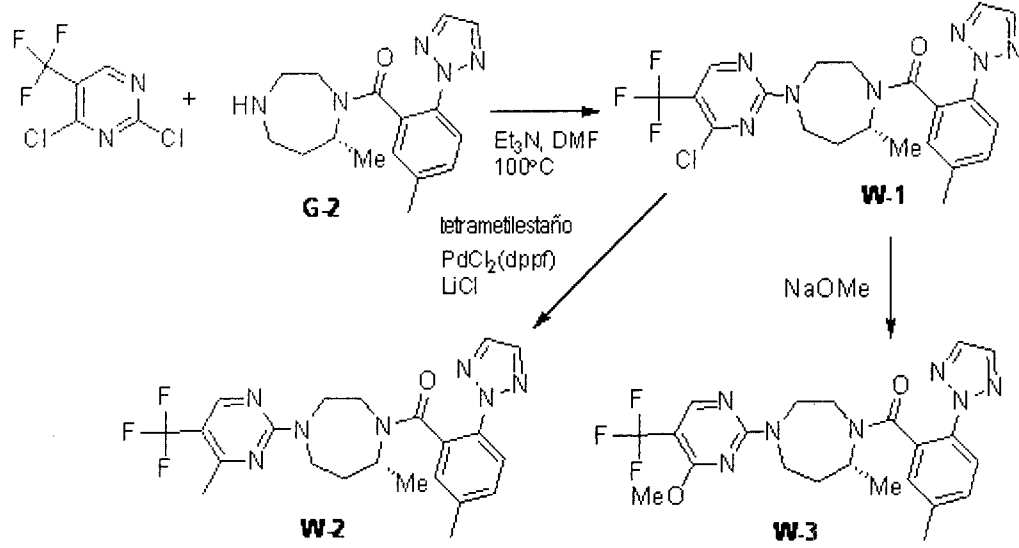
10 hidrógeno durante 15 horas. Se filtró la reacción a través de Celite y se concentró, proporcionando un aceite. Datos para V-2: CL/EM: tr = 2,04 min; m/z (M + H) = 171,1 encontrado; 171,6 requerido.

(5R)-5-Metil-1-(5-metil-4-propilpirimidin-2-il)-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (V-3)

Se agitó a 100°C durante 15 horas una mezcla de 289 mg (0,97 mmol) de G-2, 165 mg (0,97 mmol) de V-2 y 674 μ L (4,83 mmol) de trietilamina en DMF (5 ml). Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un sólido espumoso. Datos para V-3: CL/EM: tr = 2,30 min; m/z (M + H) = 434,2 encontrado; 434,5 requerido; EMAR m/z (M+H) = 434,2667 encontrado; 434,2663

20 requerido.

ESQUEMA W



(5R)-1-[4-Cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (W-1)

25 Se agitó a 100°C en un sintetizador de microondas durante 30 minutos una mezcla de 100 mg (0,33 mmol) de G-2, 87 mg (0,4 mmol) de 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina y 233 μ L

30

(1,67 mmol) de trietilamina en DMF (2 ml). Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un sólido espumoso. Datos para W-1: CL/EM: tr = 2,63 min; m/z (M + H) = 480,1 encontrado; 480,9

requerido

(5R)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1-[4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-diazepam (W-2)

Se agitó a 130°C durante 30 minutos una mezcla de 30 mg (0,063 mmol) de W-1, 22 mg (0,125 mmol) de tetrametilestaño, 5 mg (0,006 mmol) de PdCl₂(dppf) y 26 mg (0,625 mmol) de LiCl en DMF (1,5 ml). Se añadieron 22 mg (0,125 mmol) adicionales de tetrametilestaño y se agitó la reacción durante 1 hora más. Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un sólido espumoso.

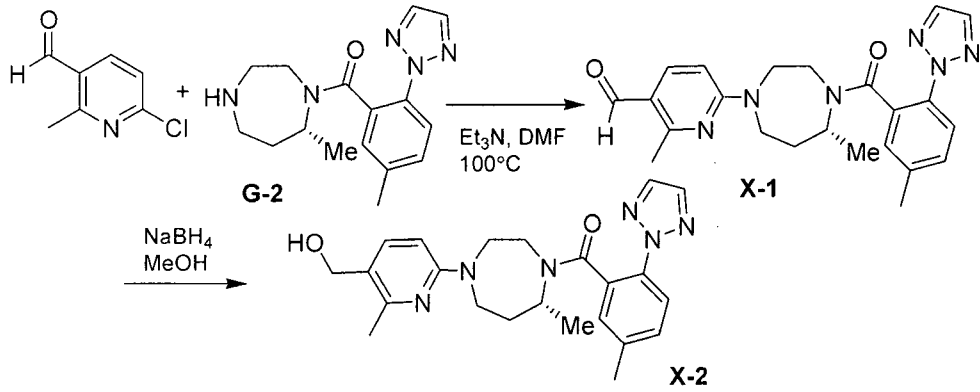
Datos para W-2: CL/EM: tr = 3,48 min; m/z (M + H) = 460,0 encontrado; 460,5 requerido;

EMAR m/z (M+H) = 460,2090 encontrado; 460,2067 requerido.

(5R)-1-[4-Metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam (W-3)

Se agitó una mezcla de 312 mg (0,65 mmol) de W-1 y 446 µl (1,95 mmol, 4,37 N en metanol) de sodio a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un sólido espumoso. Datos para W-3: CL/EM: tr = 3,27 min; m/z (M + H) = 476,0 encontrado; 476,5 requerido; EMAR m/z (M+H) = 476,2022 encontrado; 476,2017 requerido.

ESQUEMA X



2-Metil-6-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]nicotinaldehído (X-1)

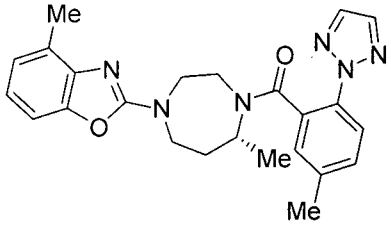
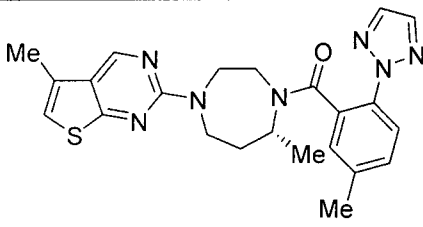
Se agitó a 100°C durante 45 minutos una mezcla de 50 mg (0,17 mmol) de G-2, 34 mg

31

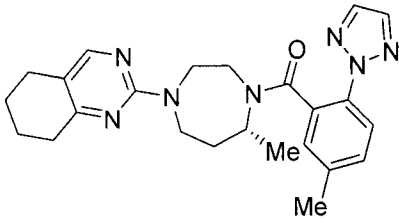
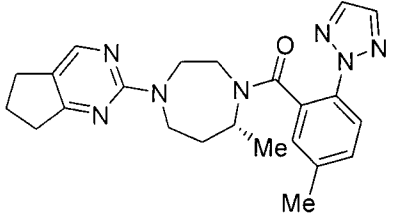
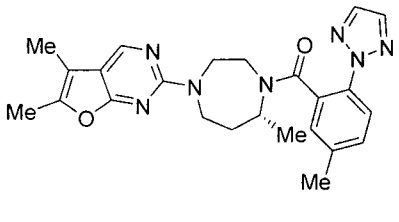
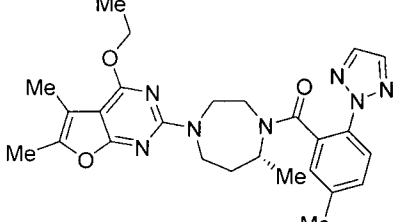
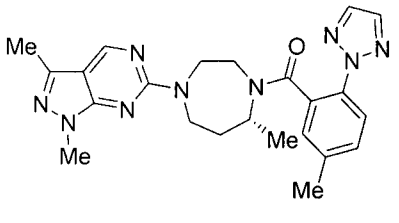
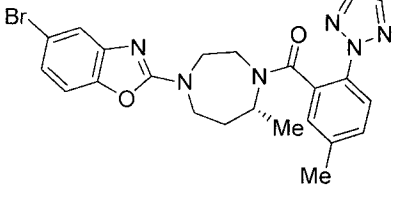
(0,22 mmol) de 2,6-dicloropiridin-3-carboxaldehído y 16 uL (0,84 mmol) de trietilamina en DMF (3 ml). Se diluyó la reacción con AcOEt (60 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (AcOEt/hexanos), proporcionando un sólido espumoso. Datos para W-1:
5 CL/EM: tr = 1,96 min; *m/z* (M + H) = 419,1 encontrado; 419,5 requerido.
2-Metil-6-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}piridin-3-il)metanol (X-2)

Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos una mezcla de 30 mg (0,072 mmol) de X-1 y 2,7 mg (0,072 mmol) de borohidruro de sodio en metanol (1 ml). Se diluyó la reacción
10 con AcOEt (60 ml), se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se concentró, proporcionando un sólido. Datos para X-2: CL/EM: tr = 1,25 min; *m/z* (M + H) = 421,2 encontrado; 421,5 requerido; EMAR *m/z* (M+H) = 421,2347 encontrado; 421,2347 requerido.

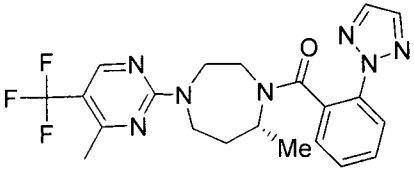
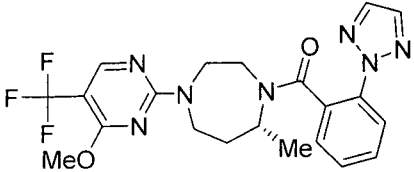
TABLA 1
15 Se prepararon los siguientes compuestos utilizando la metodología anterior, pero sutituyendo por el reactivo apropiadamente sustituido, como se describe en los esquemas de reacción y ejemplos anteriores. Los materiales de partida necesarios estaban comercialmente disponibles, descritos en la bibliografía o se sintetizaban fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica sin experimentación indebida.

Comp	Estructura	Nombre	EMAR <i>m/z</i> (M+H)
1-1		4-Metil-2-{(5 <i>R</i>)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol	431,2202 encontrado, 431,2190 requerido.
1-2		5-Metil-2-{(5 <i>R</i>)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}tieno-[2,3- <i>d</i>]pirimidina	448,1920 encontrado, 448,1914 requerido.

132

1-3		2-((5R)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina	432,2515 encontrado, 432,2512 requerido.
1-4		2-((5R)-5-Metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina	418,2354 encontrado, 418,2350 requerido.
1-5		5,6-Dimetil-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}furo-[2,3-d]pirimidina	446,2299 encontrado, 446,2299 requerido.
1-6		4-Etoxi-5,6-dimetil-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}furo[2,3-d]pirimidina	490,2559 encontrado, 490,2561 requerido.
1-7		1,3-Dimetil-6-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	446,2410 encontrado, 446,2412 requerido.
1-8		5-Bromo-2-((5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol	495,1164 encontrado, 495,1144 requerido.

133

1-9		(5R)-5-Metil-1-[4-metil-5-(trifluorometil)pirimidi n-2-il]-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam	446,1908 encontrado, 446,1911 requerido.
1-10		(5R)-1-[4-Metoxi-5-(trifluorometil)pirimidi n-2-il]-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam	460,856 encontrado, 460,1860 requerido.

Se preparan los siguientes compuestos utilizando la metodología anterior, pero sustituyendo por el reactivo apropiadamente sustituido, como se describe en los esquemas de reacción y ejemplos anteriores. Los materiales de partida necesarios están comercialmente disponibles, descritos en la bibliografía o se sintetizan por un experto en la técnica de la síntesis orgánica sin experimentación indebida: 6-fluoro-2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)quinazolina; 5-cloro-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol; 3-(((7S)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo; ácido 3-(((7S)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico; [3-(((7S)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol; 6,7-difluoro-2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)quinoxalina; 5-metil-2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)tieno[2,3-i]pirimidina; 2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina; 2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina; 2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona; 6-cloro-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona; 5-metil-2-(4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)tieno[2,3]pirimidin-4-amina; 5-metil-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)furo[2,3]pirimidina; 2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirano[2,3-d]pirimidina; (5S)-5-metil-1-(5-metil-4-propilpirimidin-2-il)-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam; (5S)-1-[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam; (5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1-[4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-diazepam; (5S)-1-[4-metoxi-5-

(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
 2-metil-6-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}piridin-3-
 il)metanol; 4-metil-2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-
 il}-1,3-benzoxazol; 5-metil-2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoil]-1,4-
 5 diazepan-1-il}tieno[2,3-*d*]pirimidina; 2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-
 il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina; 2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-
 1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina; 5,6-
 dimetil-2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}furo[2,3-
 10 *d*]pirimidina; 4-etoxi-5,6-dimetil-2-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-
 1,4-diazepan-1-il}furo[2,3-*d*]pirimidina; 1,3-dimetil-6-{(5*S*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-
 triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina; 5-bromo-2-{(5*S*)-5-metil-
 4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol; (5*S*)-5-metil-1-
 [4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam; (5*S*)-
 1-[4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-
 15 diazepam.

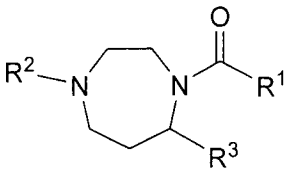
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones
 particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden hacerse diversas
 adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de
 procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

20

139

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula I:



I
en la que:

R¹ es fenilo que está sustituido con R^{1a}, R^{1b} y R^{1c};
R² es heteroarilo que está sustituido con R^{2a}, R^{2b} y R^{2c};
R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo constituido

por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) -(C=O)_m-O_n-alquilo C₁-6, en el que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (en el que si m es 0 ó n es 0, está presente un enlace), en la que los R^{2a} y R^{2b} o R^{2b} y R^{2c} adyacentes pueden estar unidos conjuntamente formando un anillo cicloalquilo o cicloalcoxi, y en los que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (5) -(C=O)_m-O_n-cicloalquilo C₃-6, en el que el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (6) -(C=O)_m-alquenilo C₂-4, en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (7) -(C=O)_m-alquinilo C₂-4, en el que el alquinilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (8) -(C=O)_m-O_n-fenilo o -(C=O)_m-O_n-naftilo, en los que el fenilo o naftilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (9) -(C=O)_m-O_n-heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹, en el que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo C₁-6, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
 - (c) alquenilo C₃-6, que está no sustituido o sustituido con uno o más

136

- sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (d) cicloalquilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (e) fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³, y
- (f) heterociclo, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹², en el que q es 0, 1 ó 2 y en el que R¹² se selecciona de las definiciones de R¹⁰ y R¹¹,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN,
- (15) -NO₂,
- (16) =O, y
- (17) -B(OH)₂,
- con la condición de que al menos uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} sea halógeno o alquilo C₁₋₆, o en la que los R^{2a} y R^{2b} o R^{2b} y R^{2c} adyacentes están unidos conjuntamente formando un anillo cicloalquilo o cicloalcoxi, en el que el alquilo, cicloalquilo o cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³;
- R³ es -alquilo C₁₋₆ o -cicloalquilo C₃₋₆, que están no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³;
- R¹³ se selecciona del grupo constituido por:
- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) -(C=O)_m-O_n-alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (4) -O_n-perfluoroalquilo (C₁₋₃),
- (5) -(C=O)_m-O_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que el cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (6) -(C=O)_m-alquenilo C₂₋₄, en el que el alquenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (7) -(C=O)_m-O_n-fenilo o -(C=O)_m-O_n-naftilo, en los que el fenilo o naftilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (8) -(C=O)_m-O_n-heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁴,
- (9) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,

Handwritten mark: a stylized signature or mark.

5

10

15

20

25

30

(10) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

(11) $-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}^{12}$,

(12) $-\text{CO}_2\text{H}$,

(13) $-\text{CN}$,

(14) $=\text{O}$, y

(15) $-\text{NO}_2$;

R^{14} se selecciona del grupo constituido por:

(1) hidroxilo,

(2) halógeno,

(3) alquilo C_1 -6,

(4) -cicloalquilo C_3 -6,

(5) -O-alquilo C_1 -6,

(6) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -alquilo C_1 -6,

(7) $-\text{NH}$ -alquilo C_1 -6,

(8) fenilo,

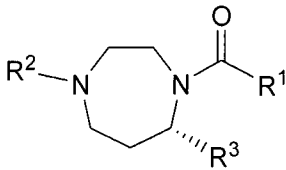
(9) heterociclo,

(10) $-\text{CO}_2\text{H}$, y

(11) $-\text{CN}$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

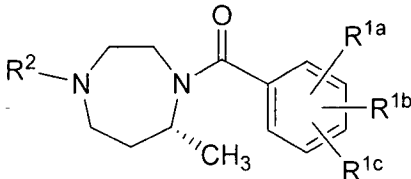
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ie:



Ie

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R^1 es fenilo, que está no sustituido o

sustituido con uno o más de:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , en el que n es 0 ó 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (5) -heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo C_{1-6} , que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-NO_2$, y
- (11) $-B(OH)_2$.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R^1 es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más metilo, $-CF_3$, halo, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, triazolilo o fenilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R^1 es fenilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más metilo o triazolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 es heteroarilo, que está no sustituido o sustituido con uno o más de:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) $-O_n$ -alquilo C_{1-6} , en el que n es 0 ó 1 (en el que si n es 0, está presente un enlace) y en el que el alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,

1539

- (5) -heterociclo, en el que el heterociclo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
 - (6) -NR¹⁰R¹¹, en la que R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
 - (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo C₁₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R¹³,
 - (7) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 - (8) -CO₂H,
 - (9) -CN, y
 - (10) -NO₂,
- con la condición de que al menos uno de los sustituyentes sea halógeno o alquilo C₁₋₆, o en el que dos sustituyentes adyacentes se unen conjuntamente formando un anillo cicloalquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R² se selecciona del grupo constituido por:
- (1) bencimidazolilo,
 - (2) benzotiazolilo,
 - (3) benzoxazolilo,
 - (4) ciclopentilpirimidinilo,
 - (5) dihidrociclopentapirimidinilo,
 - (6) dihidroquinolinilo,
 - (7) fuopirimidinilo,
 - (8) pirazolopirimidinilo,
 - (9) piridinilo,
 - (10) piridopirimidinilo,
 - (11) pirimidinilo,
 - (12) quinazolinilo,
 - (13) quinolinilo,
 - (14) quinoxalinilo,
 - (15) tetrahydroquinazolinilo,
 - (16) tiadiazolilo, y
 - (17) tienopirimidinilo,
- que está sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₆, y opcionalmente sustituido con hidroxilo, -O-alquilo C₁₋₆, ceto, -NH₂, o fenilo.

140

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R² se selecciona del grupo constituido por:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-ilo,
 - (2) 2-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[d]pirimidin)ilo,
 - 5 (3) 2-(7,8-dihidroquinolin-5(6*H*)-on)ilo,
 - (4) 2-(furo[2,3]pirimidin)ilo,
 - (5) 2-(pirazolo[3,4]pirimidin)ilo,
 - (6) 2-piridinilo,
 - (7) 2-(pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-on)ilo,
 - 10 (8) 2-pirimidinilo,
 - (9) 2-quinazolinilo,
 - (10) 2-quinoxalinilo,
 - (11) 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin)ilo,
 - (12) 2-(tieno[2,3-*d*]pirimidin)ilo, y
 - 15 (13) 2-(tieno[2,3]pirimidin-4-amin)ilo,
- que está sustituido con metilo, cloro o fluoro.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R^{2a}, R^{2b} o R^{2c} es halógeno o alquilo C₁₋₆, y los otros de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R³ es -alquilo C₁₋₆, que está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- 25 (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -perfluoroalquilo C₁₋₃),
- (5) -O-perfluoroalquilo (C₁₋₃),
- (6) -cicloalquilo C₃₋₆, y
- (7) -alquenilo C₂₋₄.

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R³ es -alquilo C₁₋₆.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R³ es metilo.

14. Un compuesto que se selecciona del grupo constituido por:
6-fluoro-2-{(5*R*)-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}quinazolina;

- 5-cloro-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol;
- 3-{{[(7*R*)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo;
- 5 ácido 3-{{[(7*R*)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- [3-{{[(7*R*)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
- 6,7-difluoro-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}quinoxalina;
- 10 5-metil-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}tieno[2,3-*d*]pirimidina;
- 2-{{(5*R*)-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}-5,6,7,8-tetrahidroquinazolina;
- 15 2-{{(5*R*)-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina;
- 2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}-7,8-dihidroquinolin-5(6*H*)-ona;
- 6-cloro-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona;
- 20 5-metil-2-(4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il)}tieno[2,3]pirimidin-4-amina;
- 5-metil-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}furo[2,3]pirimidina;
- 25 2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}-6,7-dihidro-5*H*-pirano[2,3-*d*]pirimidina;
- (5*R*)-5-metil-1-(5-metil-4-propilpirimidin-2-il)-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
- (5*R*)-1-[4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
- 30 (5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1-[4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-1,4-diazepam;
- (5*R*)-1-[4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
- 35 2-metil-6-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}piridin-3-il)metanol;
- 4-metil-2-{{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}}-

142

- 1,3-benzoxazol;
5-metil-2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il} tieno[2,3-*d*]pirimidina;
2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8-
5 tetrahidroquinazolina;
2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*d*]pirimidina;
5,6-dimetil-2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il} furo[2,3-*d*]pirimidina;
10 4-etoxi-5,6-dimetil-2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il} furo[2,3-*d*]pirimidina;
1,3-dimetil-6-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina;
5-bromo-2-{(5*R*)-5-metil-4-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-
15 1,3-benzoxazol;
(5*R*)-5-metil-1-[4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
(5*R*)-1-[4-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepam;
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Una composición farmacéutica que comprende un portador inerte y un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 16. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina.
17. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un
30 trastorno del sueño.
18. Un procedimiento para potenciar la calidad del sueño en un paciente mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
35
19. Un procedimiento para tratar el insomnio en un paciente mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto

de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un procedimiento para tratar o controlar la obesidad en un paciente mamífero necesitado de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz
- 5 del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

149

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de diazepam sustituidos que son antagonistas de receptores de orexina, y que son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades neurológicos y psiquiátricos en los que están implicados los receptores de orexina. La invención está también dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados receptores de orexina.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/024690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D401/14	C07D413/14	C07D471/04	C07D487/04	C07D491/048
C07D491/052	C07D495/04	A61K31/551	A61P3/04	A61P25/20
C07D403/14				
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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 03/041711 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BRANCH CLIVE LESLIE [GB]; JOHNSON CHRISTO) 22 May 2003 (2003-05-22) cited in the application abstract; claims 1-14; examples 1-12			1-20
X	US 2006/258672 A1 (BARBOSA JOSEPH [US] ET AL) 16 November 2006 (2006-11-16) abstract paragraph [0015] paragraphs [0092], [0208] claims 78,83; example 6.15			1-20
X	EP 0 794 178 A (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]) 10 September 1997 (1997-09-10) abstract; claims 1-5,7 page 5; compounds 24-29			1-20
-/-				
☒ 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. *Z* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 23 April 2008			Date of mailing of the international search report 08/05/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Papathoma, Sofia	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/024690

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/023261 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ALBERATI-GIANI DANIELA [CH]; JOLIDON SYNESE [C] 17 March 2005 (2005-03-17) abstract; claims 1-24 page 1, line 1 - page 5, line 5 examples 101,105,106,109-116,134 -----	1-20
X	WO 2004/080976 A (KUDOS PHARM LTD [GB]; MAYBRIDGE LTD [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) abstract; claims 1-10 example 2; compounds 5,6,8,9,10 example 3; compounds 33,35 -----	1-20
A	CAI J ET AL: "Antagonists of the orexin receptors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 16, no. 5, May 2006 (2006-05), pages 631-646, XP002458093 ISSN: 1354-3776 the whole document in particular compounds 24 and 31-34 -----	1-20
P,X	WO 2007/126935 A (MERCK & CO INC [US]; BRASHEAR KAREN M [US]; COLEMAN PAUL J [US]; COX C) 8 November 2007 (2007-11-08) the whole document -----	1-20
E	WO 2008/008518 A (MERCK & CO INC [US]; COX CHRISTOPHER D [US]; BRESLIN MICHAEL J [US]; C) 17 January 2008 (2008-01-17) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/024690

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03041711	A	22-05-2003	EP 1441729 A1 JP 2005513011 T US 2006252769 A1	04-08-2004 12-05-2005 09-11-2006
US 2006258672	A1	16-11-2006	NONE	
EP 0794178	A	10-09-1997	AU 3578595 A WO 9616946 A1 US 6706705 B1	19-06-1996 06-06-1996 16-03-2004
WO 2005023261	A	17-03-2005	AU 2004269892 A1 BR PI0413536 A CA 2538135 A1 CN 1878554 A JP 2007505062 T KR 20060087550 A MX PA06002672 A US 2005059668 A1	17-03-2005 10-10-2006 17-03-2005 13-12-2006 08-03-2007 02-08-2006 06-06-2006 17-03-2005
WO 2004080976	A	23-09-2004	AU 2004220321 A1 BR PI0408284 A CA 2517629 A1 EP 1633724 A1 GB 2415430 A HK 1079530 A1 HR 20050895 A2 IS 8052 A JP 4027406 B2 JP 2006519827 T JP 2008001718 A KR 20060054172 A MA 27758 A1 MX PA05009661 A	23-09-2004 07-03-2006 23-09-2004 15-03-2006 28-12-2005 20-10-2006 31-12-2005 28-09-2005 26-12-2007 31-08-2006 10-01-2008 22-05-2006 01-02-2006 08-03-2006
WO 2007126935	A	08-11-2007	NONE	
WO 2008008518	A	17-01-2008	NONE	

No. 09-054957- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:22:18
Tra. 11 PATENTE/EXH

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 378. EASENAR

Act. 411 PRESENTACION

Ev: 378 FASENACIONALI
Folios: 147

Folios: 147

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Descripción de la invención | [] |
| ◆ | Dibujos de ser estos pertinentes | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | | |
|---|---|-----|
| ◆ | Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado | [] |
| ◆ | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| ◆ | Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| ◆ | Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 54957
	Solicitud internacional	PCT/US2007/024690
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8643

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

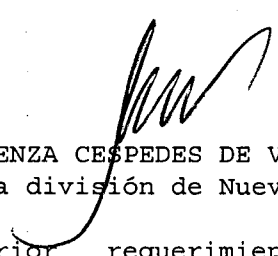
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 54957
	Solicitud internacional	PCT/US2007/024690
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8644

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL 2009
adpall