



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 465**

51 Int. Cl.:  
**C07D 209/42** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08782233 .4**  
96 Fecha de presentación : **23.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2176221**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54 Título: **Compuestos indol indano amida útiles como agonistas de CB2 y procedimiento.**

30 Prioridad: **23.07.2007 US 951275 P**  
**22.07.2008 US 177319**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.07.2011**

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**  
**Route 206 And Province Line Road**  
**P.O. Box 4000**  
**Princeton, New Jersey 08543-4000, US**

72 Inventor/es: **Liu, Chunjian;**  
**Wroblewski, Stephen T.;**  
**Leftheris, Katerina;**  
**Wu, Gang;**  
**Sher, Philip M. y**  
**Ellsworth, Bruce A.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 465 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos indol indano amida útiles como agonistas de CB2 y procedimiento

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos indol indano amida que son agonistas de los receptores cannabinoides CB2 y por consiguiente son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y trastornos relacionados, inflamación, dolor, trastornos cardiovasculares y otras enfermedades según se dan a conocer a continuación en el presente documento.

**Antecedentes de la invención**

Los receptores de cannabinoides se clasifican predominantemente en dos grupos,

10 a) receptores centrales (CB1), que se encuentran principalmente en el cerebro en las células neurales y cuyos efectos están principalmente asociados con el sistema nervioso central; y

b) receptores periféricos (CB2), que se encuentran en el bazo y que se cree que tienen efectos periféricos relacionados con la inflamación, trastornos autoinmunes y constricción bronquial.

15 El documento WO 2006/100208 da a conocer derivados de 1-bencilindol-2-carboxiamida que son útiles en la terapia para tratar la obesidad o la dependencia de la nicotina.

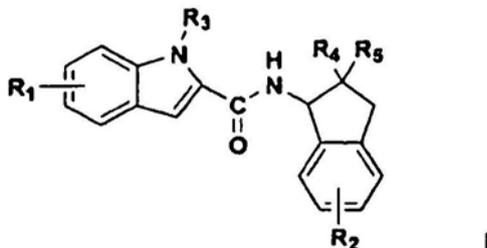
El documento FR-2 735 774 se refiere a agonistas del receptor CB2 y su uso para la modulación del sistema inmunitario.

20 El documento US-2005/0119234 da a conocer derivados cannabimiméticos de indol que tienen alta afinidad por uno de los sitios de los receptores de cannabinoides CB1 o CB2. Son útiles desde el punto de vista terapéutico como medicamentos para el tratamiento del dolor, glaucoma, epilepsia y náuseas asociadas con la quimioterapia.

El documento WO 2006/082400 da a conocer derivados indan-amida con actividad inhibidora de la glucógeno fosforilasa que son, por consiguiente, útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con actividad aumentada de la glucógeno fosforilasa.

**Breve descripción de la invención**

25 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos indol indano amida que tienen la fórmula



30 sus enantiómeros y diastereómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de los mismos,

en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de

35 a) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, ariloxi, nitro y ciano;

b) un grupo amino, un grupo amido, carboxilo, alcóxicarbonilo y un grupo urea; y

c) arilo, heteroarilo y heterociclo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo.

40 En los anteriores compuestos de fórmula I,

el grupo amino R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> tiene la estructura -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

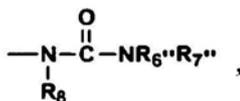
el grupo amido R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> tiene la estructura



y

el grupo urea  $\text{R}_1$  y/o  $\text{R}_2$  tiene la estructura

5



en la que  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  y  $\text{R}_6'$ ,  $\text{R}_7'$  y  $\text{R}_6''$  y  $\text{R}_7''$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilalquilo, heteroarilo y heterociclo; y

10  $\text{R}_8$  es hidrógeno o alquilo.

En formas de realización de preferencia de los compuestos de fórmula I de la invención

$\text{R}_1$  es hidroxilo, halógeno, hidrógeno, nitro, amino o alcoxilalquilamino, de más preferencia  $\text{R}_1$  es hidroxilo, cloro, hidrógeno, fluoro, nitro, amino o metoxietilamino;

$\text{R}_2$  es ciano o alcóxicarbonilo;

15 de más preferencia,  $\text{R}_2$  es ciano o metóxicarbonilo;

y de más preferencia aún,  $\text{R}_2$  es ciano;

$\text{R}_3$  es hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo o heterocicloalquilo;

de más preferencia,  $\text{R}_3$  es hidrógeno, metilo, dimetilaminoetilo o morfoliniletilo; y

$\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo; y

20 de más preferencia,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son cada uno metilo.

En otras formas de realización más de más preferencia de los compuestos de fórmula I

$\text{R}_1$  es hidroxilo, halógeno, hidrógeno, nitro, amino o alcoxilalquilamino;

$\text{R}_2$  es ciano o alcóxicarbonilo;

$\text{R}_3$  es hidrógeno, alquilo o heterocicloalquilo; y

25  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son iguales o diferentes y son alquilo.

De más preferencia aún son los compuestos de fórmula I en la que

$\text{R}_1$  es hidroxilo, cloro, hidrógeno, fluoro, nitro, amino o metoxietilamino;

$\text{R}_2$  es ciano o metóxicarbonilo;

$\text{R}_3$  es hidrógeno, metilo o morfoliniletilo; y

30  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son cada uno metilo.

La invención concierne además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I, útiles para tratar afecciones asociadas con el receptor CB2, cuyos procedimientos incluyen la etapa de administrar a un mamífero, incluidos los seres humanos, perros, gatos, caballos, ovejas o vacas, que necesite tratamiento una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

35 Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos son útiles para prevenir, inhibir la aparición de, aliviar o tratar una enfermedad o trastorno que está mediado por los receptores cannabinoides periféricos CB2, siendo la enfermedad o el trastorno una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad respiratoria, una enfermedad cardiovascular, un trastorno cerebrovascular o tumores que expresan receptores CB2.

40 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos son útiles para tratar el linfoma cutáneo de células T, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, el glaucoma, la diabetes (tipo I), la sepsis, el choque séptico, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar idiopática, la displasia broncopulmonar, la enfermedad

retiniana, la esclerodermia, la osteoporosis, la isquemia renal, la hipertensión, el infarto de miocardio, las arritmias, el ictus cerebral, la isquemia cerebral, la nefritis, la hepatitis, la glomerulonefritis, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Sjögren, el dolor, la migraña, la cefalea en racimos, el dolor periférico, visceral, neuropático, inflamatorio y referido, la alveolitis fibrosante criptogénica, la psoriasis, la dermatitis atópica, la vasculitis, la alergia, la rinitis alérgica estacional, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria del intestino, la obstrucción reversible de las vías respiratorias, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, el asma, la enfermedad pulmonar obstructora crónica (EPOC), la bronquitis, la colitis, la arteriopatía coronaria, el melanoma, el rechazo de trasplante, la enfermedad del injerto frente al receptor, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la miastenia gravis o el síndrome de Goodpasture.

## 10 Descripción de la invención

A continuación se presentan las definiciones de varios términos usados para describir la invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se utilizan a lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que estén limitados de otra manera en ejemplos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

15 El término "alquilo" o la expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo insustituídos o sustituidos de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice con referencia a un alquilo o a otro grupo, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo. Por ejemplo, la expresión "alquilo C<sub>0-4</sub>" incluye un enlace y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, ceto (=O), alcanoililo, ariloxi, alcanoiloxi, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino, arilamino, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo, -SO<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, nitro, ciano, -CO<sub>2</sub>H, -CONR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, alcoxycarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos (tales como indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares), en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan de hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo. El sustituyente en el alquilo a su vez puede estar opcionalmente sustituido, en cuyo caso estará sustituido con uno o más de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil C<sub>1-4</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y/o benciloxi.

30 El término "alquenilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, insustituídos o sustituidos, de 2 a 20 átomos de carbono, de preferencia de 2 a 15 átomos de carbono, y de mayor preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un enlace doble y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces dobles.

El grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos alquilo sustituidos.

35 El término "alquinilo" se refiere a grupos de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, insustituídos o sustituidos, de 2 a 20 átomos de carbono, de preferencia de 2 a 15 átomos de carbono, y de mayor preferencia de 2 a 8 átomos de carbono, que tienen al menos un enlace triple y dependiendo del número de átomos de carbono, hasta cuatro enlaces triples.

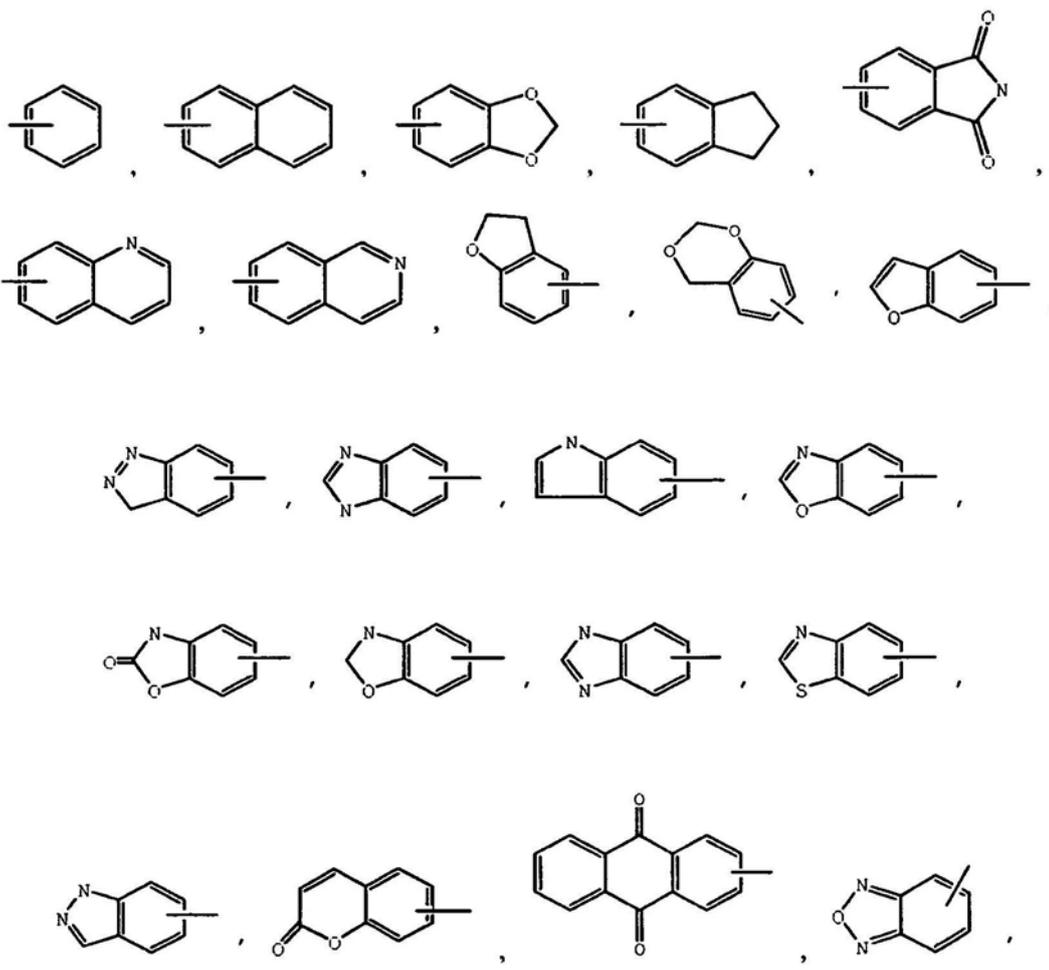
40 El grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos alquilo.

45 Cuando el término alquilo se usa con respecto a otro grupo, como en heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo, esto significa que el grupo identificado (nombrado en primer lugar) está unido directamente a través de un grupo alquilo que puede ser de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, ciclopropilalquilo C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo ciclopropilo unido a través de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono). En el caso de los sustituyentes, como en un cicloalquilalquilo sustituido, o un alcanoililo sustituido u otro grupo que incluye un alquilo como parte del mismo, la parte alquilo del grupo, independientemente de que se trate de cadena lineal o ramificada, puede estar sustituida como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o el primer grupo nombrado (por ejemplo, cicloalquilo) puede estar sustituido como se menciona en el presente documento para ese grupo.

50 El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

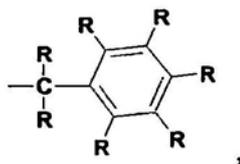
El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, sustituidos o insustituídos, que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como los grupos fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales (cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo) condensados a los mismos.

55 Los ejemplos incluyen:

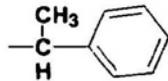


y similares. Cada anillo del arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos  $R_c$ , en el que  $R_c$  cada vez que aparece se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo, -SR, -OR, -NRR', -NRSO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', -CO<sub>2</sub>R', -C(=O)R', -C(=O)NRR', -OC(=O)R', -OC(=O)NRR', -NRC(=O)R', -NRCO<sub>2</sub>R' fenilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, en los que cada R y R' se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, fenilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, en cuyo caso R no será hidrógeno. Cada sustituyente  $R_c$  puede opcionalmente a su vez estar además sustituido por uno o más (de preferencia 0 a 2) grupos  $R_d$ , en los que  $R_d$  se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil C<sub>1-4</sub> amino, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi y benciloxi.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo, en el que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. En el caso de un grupo aralquilo sustituido, la parte alquilo del grupo, independientemente de que se trate de una cadena lineal o ramificada, puede estar sustituida como se mencionó anteriormente para los grupos alquilo sustituidos y/o la parte arilo puede estar sustituida como se menciona en el presente documento para arilo. Por consiguiente, la expresión "bencilo opcionalmente sustituido" se refiere al grupo



en el que cada grupo R puede ser hidrógeno o puede seleccionarse también de  $R_c$  como se definió anteriormente, a su vez opcionalmente sustituido con uno o más  $R_d$ . Al menos dos de estos grupos "R" deben ser hidrógeno y de preferencia al menos cinco de estos grupos "R" son hidrógeno. Un grupo bencilo de preferencia incluye la parte alquilo ramificada a definir



- 5 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, sustituido o insustituido, que es por ejemplo un sistema de anillos anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o un tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos o
- 10 tricíclicos pueden incluir al menos un anillo completamente aromático pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono disponible de cualquier anillo. Puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres (de preferencia 0 a 2) grupos  $R_c$ , como se definió anteriormente para arilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o más (de preferencia 0 a 2) grupos  $R_d$ , como también se mencionó anteriormente.
- 15 Los grupos heteroarilo monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo (es decir,



- ), tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y similares.
- 20 Los grupos heteroarilo bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihidroisoindolilo, tetrahydroquinolinilo y similares.
- 25 Los grupos heteroarilo tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

- El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, que contienen de preferencia de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que pueden estar sustituidos o insustituidos y/o que pueden estar condensados con un anillo carbocíclico  $C_3-C_7$ , un anillo heterocíclico, o que pueden tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo que incluyen cualquier átomo de
- 30 carbono o nitrógeno disponible en cualquier anillo condensado o con puente pueden tener opcionalmente de 0 a 3 (de preferencia de 0 a 2) sustituyentes seleccionados de grupos  $R_c$ , según se mencionó anteriormente, y/o de ceto (cuando resulte adecuado) que a su vez pueden estar sustituidos con uno a tres grupos  $R_d$ , como también se mencionó anteriormente. Por consiguiente, cuando se establece que un puente carbono-carbono puede estar opcionalmente sustituido, se entiende que los átomos de carbono en el anillo con puente opcionalmente pueden
- 35 estar sustituidos con un grupo  $R_c$ , que de preferencia se selecciona de alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, amino, alquil  $C_{1-4}$  amino, aminoalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, hidroxi alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ . Los grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, bicicloheptano, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo y adamantilo.

- Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren cada uno a un grupo cíclico no aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido o insustituido, que es por ejemplo un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, un sistema de anillos bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de
- 40 nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente también pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente también pueden estar cuaternizados. De preferencia, no se seleccionan dos heteroátomos adyacentes simultáneamente de oxígeno y nitrógeno. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier átomo de nitrógeno o carbono. Los grupos heterociclo pueden opcionalmente tener de 0 a 3 (de preferencia de 0 a 2) sustituyentes seleccionados de ceto (=O) y/o uno o más grupos  $R_c$ , según se mencionó anteriormente, que a su vez pueden estar sustituidos con uno a tres grupos  $R_d$ , como también se mencionó
- 45 anteriormente.

- Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofuroilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo,
- 55 pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de

tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopirranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopirranilo, sulfona de dihidrobenzotiopirranilo, dihidrobenzopirranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahidroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo y similares.

También están incluidos heterociclos más pequeños, tales como epóxidos y aziridinas.

A menos que se indique en contra, cuando se hace referencia a un arilo (por ejemplo, fenilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclo (por ejemplo, pirrolidinilo) o heteroarilo (por ejemplo, indolillo) denominado específicamente, la referencia pretende incluir a los anillos que tienen de 0 a 3, de preferencia de 0 a 2, sustituyentes seleccionados de los mencionados anteriormente para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y/o heteroarilo, según sea adecuado. Además, cuando se hace referencia a un grupo heteroarilo o heterociclo específico, la referencia pretende incluir a los sistemas que tienen el número máximo de enlaces dobles no acumulados o menos del número máximo de enlaces dobles. Por consiguiente, por ejemplo, el término "isoquinolina" se refiere a isoquinolina y tetrahidroisoquinolina.

Además, debe entenderse que un experto en el campo puede realizar las selecciones de los sustituyentes de manera adecuada para los grupos arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo para proporcionar compuestos estables y compuestos útiles como compuestos farmacéuticamente aceptables y/o compuestos intermedios útiles para producir compuestos farmacéuticamente aceptables.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halo.

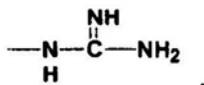
El término "perfluorometilo" se refiere a un grupo metilo sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor, es decir,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$  y  $\text{CF}_3$ . El término "perfluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cinco átomos de flúor, tal como pentafluoroetilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene uno o más sustituyentes halo. Por ejemplo, "haloalcoxi" incluye  $-\text{OCF}_3$ .

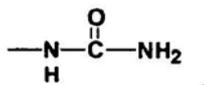
El término "carbocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, en el que todos los átomos en todos los anillos son carbono. Por consiguiente, el término incluye anillos cicloalquilo y arilo. El anillo carbocíclico puede estar sustituido, en cuyo caso los sustituyentes se seleccionan de los mencionados anteriormente para grupos cicloalquilo y arilo.

Cuando se usa el término "insaturado" en el presente documento para hacer referencia a un anillo o grupo, el anillo o grupo puede estar totalmente insaturado o parcialmente insaturado.

Las definiciones para los otros diversos grupos que se mencionan anteriormente en conexión con un alquilo sustituido, un alquenilo, arilo, cicloalquilo sustituido, y así sucesivamente, son las siguientes: alcoxi es  $-\text{OR}^e$ , alcanolilo es  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$ , ariloxi es  $-\text{OAr}$ , alcanoliloxi es  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$ , amino es  $-\text{NH}_2$ , alquilamino es  $-\text{NHR}^e$  o  $-\text{N}(\text{R}^e)_2$ , arilamino es  $-\text{NHAr}$  o  $-\text{NR}^e\text{Ar}$ , aralquilamino es  $-\text{NH-R}^f\text{-Ar}$ , alcanoilamino es  $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}^e$ , aroilamino es  $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{Ar}$ , aralcanoilamino es  $-\text{NH-C}(=\text{O})\text{R}^f\text{-Ar}$ , tiol es  $-\text{SH}$ , alquiltio es  $-\text{SR}^e$ , ariltio es  $-\text{SAr}$ , aralquiltio es  $-\text{S-R}^f\text{-Ar}$ , alquiltionio es  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$ , ariltionio es  $-\text{S}(=\text{O})\text{Ar}$ , aralquiltionio es  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^f\text{-Ar}$ , alquilsulfonilo es  $-\text{SO}(q)\text{R}^e$ , arilsulfonilo es  $-\text{SO}(q)\text{Ar}$ , arilsulfonilamina es  $-\text{NHSO}(q)\text{Ar}$ , alquilsulfonilamina es  $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$ , aralquilsulfonilo es  $-\text{SO}(q)\text{R}^f\text{-Ar}$ , sulfonamido es  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , sulfonamida sustituida es  $-\text{SO}_2\text{NHR}^e$  o  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^e)_2$ , nitro es  $-\text{NO}_2$ , carboxi es  $-\text{CO}_2\text{H}$ , carbamilo es  $-\text{CONH}_2$ , carbamilo sustituido es  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^g$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ , alcoxycarbonilo es  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$ , carboxialquilo es  $-\text{R}^f\text{-CO}_2\text{H}$ , ácido sulfónico es  $-\text{SO}_3\text{H}$ , guanidino es



y ureido es



en las que R<sup>e</sup> es alquilo o alquilo sustituido como se definió anteriormente, R<sup>f</sup> es alquileo o alquileo sustituido como se definió anteriormente, R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> se seleccionan de alquilo, alquilo sustituido, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo; Ar es un arilo como se definió anteriormente, y q es 2 o 3.

5 A lo largo de toda la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes pueden ser elegidos por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de la presente invención. Resultan de preferencia las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, para aislar o purificar los compuestos de la presente invención.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, con metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, tributilamina, piridina y con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Tales sales pueden formarse por medio de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales incluyen las formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios otros (por ejemplo, nitratos, fosfatos, boratos, tartratos, citratos, succinatos, benzoatos, ascorbatos, salicilatos y similares). Tales sales pueden formarse por medio de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las formas salinas de los compuestos pueden resultar ventajosas para mejorar la tasa de disolución del compuesto y la biodisponibilidad oral.

20 Además, pueden formarse iones bipolares ("sales internas").

25 Están contemplados todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, ya sea en forma de mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos según la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas. Abarca las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por medio de procedimientos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por medio de cromatografía quiral en columna. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos de los procedimientos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sales con un ácido ópticamente activo seguida por cristalización.

30 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, Vol. 112, páginas 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard, páginas 113-191 (1991); y

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, páginas 1-38 (1992),

35 Debe entenderse también que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación son por lo general conocidos en la técnica.

40 En el presente documento también se proporcionan compuestos radiomarcados de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos han sido reemplazados por un isótopo radiactivo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por <sup>13</sup>C o por <sup>14</sup>C; e isótopos de hidrógeno incluidos tritio y deuterio), y están dentro del alcance de los compuestos de fórmula I de la invención. Tales compuestos tienen una variedad de usos posibles, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un medicamento potencial de unirse a proteínas o receptores diana, o para poner de manifiesto compuestos de la presente invención unidos a receptores biológicos in vivo o in vitro.

#### 45 **ABREVIATURAS**

Para facilitar la referencia, las siguientes abreviaturas se utilizan en el presente documento, incluidos los procedimientos de preparación y los Ejemplos a continuación:

MeOH = metanol

EtOH = etanol

50 EtOAc = acetato de etilo

Boc = *tert*-butiloxycarbonilo

- BOP = Benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio-hexafluorofosfato  
 CBZ = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo  
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-eno  
 DCM = diclorometano
- 5 DMF = dimetiloformamida  
 DMSO = sulfóxido de dimetilo  
 DPPA = difenil fosforil azida  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 THF = tetrahidrofurano
- 10 p-TsOH = ácido para-toluenosulfónico  
 HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio)  
 EDC o EDCI o EDAC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 DIPEA = diisopropiloetilamina  
 HOBt = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
- 15 m-CPBA = ácido m-cloroperbenzoico  
 NMP = N-metilpirrolidinona  
 Pd/C = paladio sobre carbono  
 seg = segundo(s)  
 min = minuto(s)
- 20 h = hora(s)  
 l = litro  
 ml = mililitro  
 µl = microlitro  
 g = gramo(s)
- 25 mg = miligramo(s)  
 mol = moles  
 mmol = milimol(es)  
 N = Normal  
 M = Molar
- 30 °C = grados Celsius  
 ta = temperatura ambiente  
 Tiempo de ret. o  $t_R$  = tiempo de retención (minutos)  
 anhid. = anhidro  
 sat. o satd. = saturado
- 35 ac. = acuoso  
 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución  
 CLEM = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas

EM = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

MHz = megahercio

s = singlete

5 m = multiplete

d = doblete

dd = doblete de dobletes

### Procedimientos de preparación

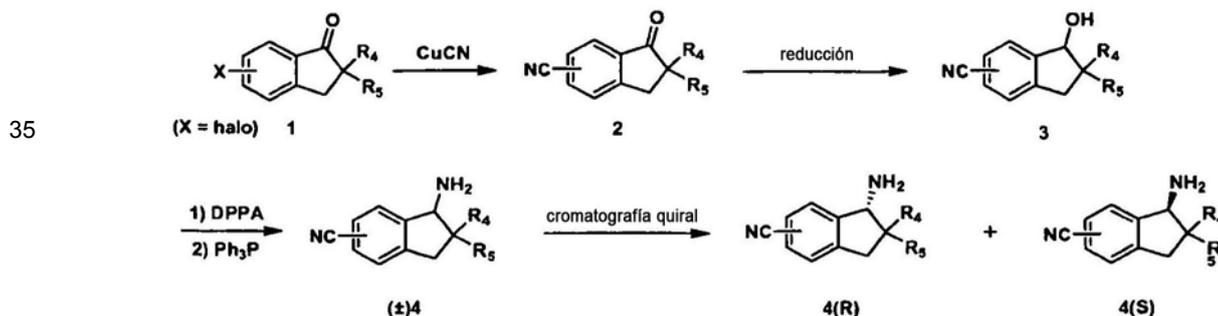
10 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. De manera ventajosa, estos compuestos se sintetizan convenientemente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. A continuación se presentan esquemas sintéticos generales para producir los compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que pudieran utilizar los expertos en la técnica para producir los compuestos que se dan a conocer en el presente documento. Diferentes procedimientos resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas en la síntesis pueden realizarse en una secuencia u orden alternado a fin de obtener los compuestos deseados.

15 Los compuestos de la presente invención pueden producirse por muchos procedimientos, que serán conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica. Por lo general, el criterio de la persona que realiza el procedimiento determinará el tiempo necesario para completar el procedimiento de la reacción, de preferencia con la ayuda de la información obtenida al controlar la reacción por medio de procedimientos tales como HPLC o TLC. Una reacción no necesariamente tiene que completarse para ser útil para la presente invención. La preparación de los heterociclos útiles para la presente invención se describe en la serie de libros: Katritzky, A.R. y col., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Nueva York, Primera Edición (1984), y Katritzky, A.R. y col., eds., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. A Review of the Literature 1982-1995. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds", Pergamon Press, Nueva York (1996).

20 Los ácidos o cloruros de ácido usados para la preparación de compuestos útiles para la presente invención pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente por muchos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica, y que están descritos en Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparation, páginas 385-439, VCH Publishers, Inc. (1989).

30 En los siguientes esquemas se resumen los procedimientos generales para la síntesis de compuestos útiles para la presente invención.

Esquema 1



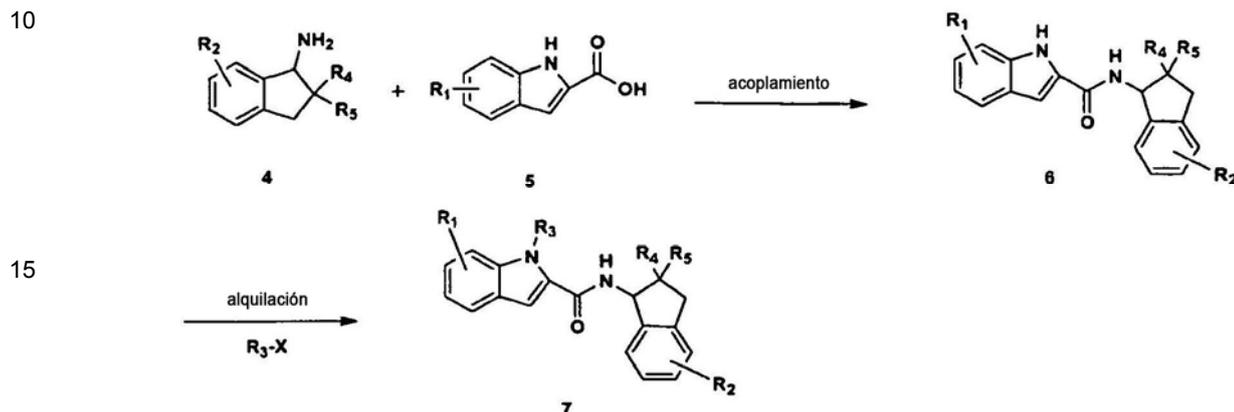
40 El compuesto 1 puede prepararse según la Patente de EEUU N° 5.401.758. Como se representa en el Esquema 1, el compuesto 2 se prepara a partir del compuesto 1 por reacción con un reactivo de cianuro, tal como cianuro de cobre, en un disolvente adecuado tal como NMP. La reducción de 2 en presencia de un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como etanol da el alcohol 3. La conversión del alcohol 3 a la amina 4 se lleva a cabo por reacción de 3 con DPPA en presencia de una base adecuada tal como DBU en un disolvente tal como tolueno seguida por la reducción de la azida intermedia con un agente reductor tal como PPh<sub>3</sub> en un disolvente tal como acetonitrilo. Finalmente, la amina racémica 4 puede resolverse por procedimientos de HPLC quiral para dar los enantiómeros 4R y 4S ópticamente puros.

45

Se apreciará que el resto  $R_1$  CN en los compuestos 2 a 4 puede reemplazarse con cualquiera de los restos  $R_1$  incluidos en la definición de  $R_1$  y tales compuestos pueden prepararse utilizando procedimientos como los que se dan a conocer en la Patente de EEUU N° 5.401.758.

Según se ilustra en el Esquema 2, la amina 4 (que puede prepararse como se muestra en el Esquema 1) se acopla al ácido 5 para dar la amida 6 usando procedimientos convencionales en la técnica para formar el enlace amida. Además, la amida 6 puede alquilarse con agentes alquilantes  $R_3$ -X en los que X es un haluro, tal como Cl o Br, en presencia de una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como DMF para dar los compuestos de fórmula I de la invención.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula I de la invención pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina, y, si es en forma cristalina, pueden opcionalmente hidratarse o solvotarse. La presente invención incluye en su alcance los hidratos o solvatos estequiométricos así como los compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

### Utilidad

Los compuestos de fórmula I de la invención se unen selectivamente al receptor CB2, y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor CB2 tales como las enfermedades autoinmunes, el dolor, los trastornos cardiovasculares e inflamatorios incluyendo la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, el glaucoma, la diabetes, la osteoporosis, la isquemia renal, el ictus cerebral, la isquemia cerebral, la nefritis, la psoriasis, la alergia, los trastornos inflamatorios de los pulmones y del tracto gastrointestinal tales como la enfermedad de Crohn, y los trastornos de las vías respiratorias tales como la obstrucción reversible de las vías respiratorias, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquitis y otras enfermedades y trastornos según se presentan a continuación en el presente documento. Esta utilidad se manifiesta según se demuestra por la actividad el siguiente ensayo.

Los agonistas de CB2 de fórmula I de la invención tienen actividad antiinflamatoria y/o inmunomoduladora y son útiles en el tratamiento de diversas afecciones médicas que incluyen, por ejemplo, el linfoma cutáneo de células T, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, el glaucoma, la diabetes, la osteoporosis, la isquemia renal, el infarto de miocardio, el ictus cerebral, isquemia cerebral, la nefritis, la hepatitis, la glomerulonefritis, la aveolitis fibrosante criptogénica, la psoriasis, la dermatitis atópica, la vasculitis, la alergia, la rinitis alérgica estacional, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria del intestino, la obstrucción reversible de las vías respiratorias, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, el asma, la enfermedad pulmonar obstructora crónica (EPOC) o la bronquitis, en el tratamiento de afecciones inflamatorias, por ejemplo en el tratamiento de las afecciones cutáneas tales como las quemaduras de sol, las quemaduras, el eczema, la dermatitis, la psoriasis; enfermedades oftálmicas tales como el glaucoma, la retinitis, las retinopatías, la uveítis y el tratamiento de la lesión aguda del tejido ocular tal como la conjuntivitis; trastornos pulmonares tales como el asma, la bronquitis, el enfisema, la rinitis alérgica, la enfermedad del colombófilo, el pulmón del granjero; trastornos del tracto gastrointestinal tales como la úlcera aftosa, la gastritis atópica, la gastritis varialiforme, la colitis ulcerosa, la enfermedad celiaca, la ileítis regional, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de reflujo gastroesofágico; trasplante de órganos; otras afecciones con un componente inflamatorio tales como la enfermedad vascular, la migraña, la periarteritis nodosa, la tiroiditis, la anemia aplásica, la enfermedad de Hodgkin, la esclerodermia, la miastenia gravis, la sarcoidosis, el síndrome nefrótico, el síndrome de Bechet, la polimiositis, la gingivitis, la isquemia miocárdica, la pirexia, la tendinitis, la bursitis y el síndrome de Sjögren.

Los compuestos de fórmula I también son útiles como analgésicos, y, como tales son útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio crónico, incluido el dolor asociado con la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil, incluyendo la propiedad de modificación de la enfermedad y conservación de la estructura de la articulación; el dolor musculoesquelético; el dolor lumbar y cervical; las

torceduras y esguinces; el dolor neuropático; el dolor mantenido por el simpático; la miositis; el dolor asociado con el cáncer y la fibromialgia; el dolor asociado con migrañas; el dolor asociado con gripe u otras infecciones víricas, tales como el resfriado común; la fiebre reumática; el dolor asociado con trastornos funcionales del intestino, tales como la dispepsia sin úlcera, el dolor de pecho no cardíaco y el síndrome del intestino irritable; el dolor asociado con la isquemia de miocardio; el dolor postoperatorio; el dolor de cabeza; el dolor de muelas y la dismenorrea.

Los compuestos de fórmula I de la invención también pueden ser útiles en la modificación de la enfermedad y en la conservación de la estructura de la articulación en la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis reumatoide, la artritis gotosa y la artritis juvenil.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento del dolor neuropático. Se pueden desarrollar síndromes de dolor neuropático después de una lesión neuronal, por ejemplo en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Los síndromes de dolor neuropático se clasifican tradicionalmente de acuerdo con la enfermedad o el caso que provocó su aparición. Los síndromes de dolor neuropático incluyen: la neuropatía diabética; la ciática; el dolor lumbar inespecífico; el dolor de la esclerosis múltiple; la fibromialgia; la neuropatía relacionada con el VIH; la neuralgia post-herpética; la neuralgia del trigémino; y el dolor debido a un traumatismo físico, amputación, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de la fiebre.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de la hiperreflexia de la vejiga después de una inflamación de la vejiga.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser eficaces para aumentar el período de latencia de la infección por el VIH.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades de función anómala de las plaquetas, tales como enfermedades vasculares oclusivas; en el tratamiento de neuritis, pirosis, disfagia, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis o incontinencia; para la preparación de un fármaco con acción diurética; en el tratamiento de la impotencia o la disfunción eréctil; para atenuar los efectos secundarios hemodinámicos de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y de los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y en la neurodegeneración tales como la demencia, en particular la demencia degenerativa (incluyendo la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la corea de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad neuromotora); la demencia vascular (incluyendo la demencia multi-infarto); así como la demencia asociada con lesiones que ocupan el espacio intracraneal; los traumatismos; las infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo la infección por VIH); la demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y la lesión cognitiva leve asociada con el envejecimiento, en particular la pérdida de memoria asociada con la edad. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la neuroinflamación.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en la neuroprotección y el tratamiento de la neurodegeneración después de un ictus, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal o similares; en el tratamiento del tinnitus; en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia, la depresión (cuyo término se usa en el presente documento para incluir la depresión bipolar, la depresión unipolar, los episodios de depresión mayor aislados o recurrentes con o sin características psicóticas, las características catatónicas, las características melancólicas, las características atípicas o de aparición posparto, el trastorno afectivo estacional, los trastornos distímicos con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas, la depresión neurótica y la fobia social, la depresión que acompaña a la demencia, por ejemplo de tipo Alzheimer, el trastorno esquizoafectivo o de tipo deprimido, los trastornos de ansiedad incluido el trastorno de ansiedad generalizado y el trastorno de ansiedad social, el trastorno de pánico, la agorafobia, la fobia social, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de estrés postraumático, los trastornos de la memoria incluida la demencia, los trastornos amnésicos y el deterioro de la memoria asociado con la edad, trastornos del comportamiento alimentario incluidas la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa, la disfunción sexual, los trastornos del sueño incluidas las alteraciones del ritmo circadiano, el disomnio, el insomnio, la apnea del sueño y la narcolepsia, el síndrome de abstinencia de toxicomanías tales como de cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos de tipo fenciclidina), opiáceos tales como cannabis, heroína, morfina, anfetaminas o fármacos relacionados con la anfetamina tales como la dextroanfetamina, la metilanfetamina o una de sus combinaciones.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles para prevenir o reducir la dependencia de, o prevenir o reducir la tolerancia o invertir la tolerancia a, un agente inductor de dependencia. Los ejemplos de agentes inductores de dependencia incluyen opiáceos tales como, la morfina, los depresores del SNC tales como el etanol, los psicoestimulantes tales como la cocaína y la nicotina.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción renal (nefritis, en particular glomerulonefritis mesangial proliferativa, síndrome nefrítico), la disfunción hepática (hepatitis, cirrosis), la disfunción gastrointestinal (diarrea) y el cáncer de colon.

5 Se debe entender que las referencias al tratamiento incluyen tanto el tratamiento de los síntomas establecidos como el tratamiento profiláctico salvo que se exponga lo contrario de forma explícita.

El dolor se selecciona por ejemplo de dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor neuropático, dolor lumbar, músculo esquelético, dolor postoperatorio, dolor agudo y migraña. De más preferencia, el dolor inflamatorio puede ser el dolor asociado con la artritis reumatoide o la osteoartritis.

10 Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I para su uso como medicamento en el tratamiento del dolor.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un agente terapéutico para el tratamiento o la prevención de una afección tal como un trastorno inmunitario, un trastorno inflamatorio, dolor, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, osteoartritis u osteoporosis.

15 Los compuestos de fórmula I para el receptor CB2 para uso en la presente invención se pueden usar combinados con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; inhibidores de la 5-lipooxigenasa; AINES, tales como aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; antagonistas de receptores de leucotrienos; agonistas del receptor A1 de adenosina; bloqueantes de los canales de sodio, tales como lamotrigina; moduladores del receptor de NMDA, tales como antagonistas del receptor de glicina; gabapentina y compuestos relacionados; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptina; antiepilépticos estabilizadores de neuronas; inhibidores de la captación monoaminérgica tales como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locales; agonistas de 5HT<sub>1</sub> tales como triptanos, por ejemplo sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano o rizatriptano; ligandos del receptor EP<sub>1</sub>, ligandos del receptor EP<sub>4</sub>; ligandos del receptor EP<sub>2</sub>; ligandos del receptor EP<sub>3</sub>; antagonistas de EP<sub>4</sub>; antagonistas de EP<sub>2</sub> y antagonistas de EP<sub>3</sub>; ligandos del receptor de bradiquinina y ligandos del receptor de vanilloides, fármacos contra la artritis reumatoide, por ejemplo fármacos anti FNT, por ejemplo enbrel, remicade, fármacos anti-IL-1, o DMARDS por ejemplo, leflunamida. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse de manera secuencial o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

20 Otros inhibidores de COX-2 se dan a conocer en las Patentes de EEUU N° 5.474.995, 5.633.272, 5.466.823, 6.310.099 y 6.291.523; y en los documentos WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 y WO 02/IR374.

25 Además, un compuesto de la presente invención puede ser administrado conjuntamente o utilizado en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS) tales como metotrexato, azatioprina, leflunomida, penicilamina, sales de oro, mofetil micofenolato, ciclofosfamida y otros fármacos similares. También se pueden administrar conjuntamente con o utilizar en combinación con AINES tales como piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares; inhibidores selectivos de COX-2 tales como Vioxx y Celebrex®; inhibidores de COX-1 tales como Feldene; inmunosupresores tales como esteroides, ciclosporina, Tacrolimus, rapamicina y similares; modificadores de la respuesta biológica (BRMs) tales como Enbrel, Remicade, antagonistas de IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, moléculas anti-adhesión y similares; y otros agentes antiinflamatorios tales como inhibidores de p38 cinasa, inhibidores de PDE4, inhibidores de TACE, antagonistas de receptores de quimiocinas, Talidomida y otros inhibidores de molécula pequeña de la producción de citocinas proinflamatorias. Otros fármacos con los que pueden administrarse conjuntamente o usarse en combinación los compuestos de la invención incluyen Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidina, Aspirina, Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Acetato de Cortona, Cuprimina, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hidrocortona, Imuran, Indocina, Lodina, Motrina, Miocrisina, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelona, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisato y Voltaren. Estos incluyen cualquier formulación de los fármacos mencionados anteriormente.

30 Para el tratamiento de la esclerosis múltiple, los compuestos de fórmula I de la invención se pueden administrar conjuntamente o usar en combinación con Avonex, Betaseron y Copaxona.

35 Para el tratamiento combinado con más de un agente activo, en el que los agentes activos están formas farmacéuticas separadas, los agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente a, o posterior a la de administración del otro agente.

40 Los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen por ejemplo ondansetron, granisetron, metoclopramida.

45 Los agonistas de la serotonina que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen sumatriptan, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

5 Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI) adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

Los antidepresivos tricíclicos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula I de la invención incluyen bupropión y amineptina.

10 Los compuestos de fórmula I de la invención se pueden utilizar en combinación con inhibidores de la PDE4. El inhibidor de la PDE4 útil en la presente invención puede ser cualquier compuesto que se sabe que inhibe la enzima PDE4 o que se descubre que actúa como inhibidor de PDE4, y que sólo es esencialmente sólo un inhibidor de PDE4, no los compuestos que inhiben al nivel de exhibir un efecto terapéutico sobre otros miembros de la familia de PDE además de PDE4. Hay al menos dos formas de unión en la PDE4 recombinante humana (hPDE4) de  
15 monocitos a las que se unen los inhibidores. Una explicación de estas observaciones es que la hPDE4 existe en dos formas distintas. Una forma se une a los fármacos similares a rolipram y denbufilina con elevada afinidad, mientras que la otra se une a estos compuestos con baja afinidad. Los inhibidores de PDE4 más adecuados para uso en la presente invención serán los compuestos que tienen una relación terapéutica saludable, es decir, los compuestos que inhiben preferentemente la actividad catalítica de AMPc cuando la enzima está en la forma que une a rolipram  
20 con afinidad baja de actividad, reduciendo de este modo los efectos secundarios que aparentemente están vinculados con la inhibición de la forma que se une a rolipram con gran afinidad. Por lo general es más ventajoso utilizar un antagonista de PDE4 que tenga una relación  $CI_{50}$  de aproximadamente 0,1 o mayor en cuanto a la  $CI_{50}$  para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con elevada afinidad dividida por la  $CI_{50}$  para la forma que se une a rolipram con afinidad baja. Más adecuados son los inhibidores de PDE4 que tienen una relación  $CI_{50}$  superior a 0,5, y especialmente los compuestos que tienen una relación superior a 1,0. Se hace referencia a la patente de EEUU N° 5.998.428, que describe estos procedimientos con más detalle. Se incorpora en su totalidad como queda  
25 expuesto en el presente documento.

Los compuestos de fórmula I de la invención o las combinaciones con PDE4 se pueden usar en el tratamiento de la inflamación, trastornos pulmonares y como broncodilatadores.

30 Otro aspecto de la invención es uno o más compuestos de fórmula I en combinación con uno o más inhibidores de PDE4 o uno de sus derivados farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para tratar la inflamación, los trastornos pulmonares como por ejemplo el asma, la bronquitis, el enfisema, la rinitis alérgica, el síndrome de insuficiencia respiratoria, la enfermedad del colombófilo, el pulmón del granjero, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la tos o un trastorno que  
35 puede tratarse con un broncodilatador que incluyen la etapa de administrar a un mamífero, incluido un ser humano que necesita tratamiento, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PDE4.

Otro aspecto de la invención es el uso de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PDE4 en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de la inflamación o  
40 trastornos pulmonares como por ejemplo el asma, la bronquitis, el enfisema, la rinitis alérgica, el síndrome de insuficiencia respiratoria, la enfermedad del colombófilo, el pulmón del granjero, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la tos o para la fabricación de un broncodilatador.

Según se usa en el presente documento, la tos puede tener una serie de formas e incluye la formas productiva, no productiva, hiperreactiva, asociada al asma y a la EPOC.

45 Una presentación adecuada para el paciente puede comprender una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PDE4 o uno de sus derivados farmacéuticos.

Los compuestos de PDE4 adecuados son *cis* [ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxilato] también conocido como cilomilast o Ariflo™, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilometoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilometoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol].  
50 Pueden elaborarse por el procedimiento descrito en las Patentes de EEUU N° 5.449.686 y 5.552.438. Otros inhibidores de PDE4, inhibidores específicos, que se pueden usar en la presente invención son AWD-12-281 de ASTA MEDICA (Hofgen, N. y col., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Resumen, pág. 98); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSEAM); D- 4418 de Chiroscience and Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner Lambert);  
55 un derivado de benzodioxol Kyowa Hakko que se da a conocer en el documento WO 99/16766; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col., Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Resumen P2393); roflumilast (N° de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento

WO 99/47505) de Byk-Gulden (actualmente Altana); o un compuesto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284 (1):162).

5 En las páginas 2 a 15 del documento WO 01/13953 se dan a conocer otros inhibidores de PDE4. Específicamente seleccionados son arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifilina, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, SDZISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrina, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 y zardaverina.

10 De manera adecuada, el inhibidor de PDE4 se selecciona de cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast o T-440.

Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden contener uno o más compuestos de fórmula I en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 Se apreciará que los compuestos de cualquiera de las combinaciones o composiciones anteriores se pueden administrar simultáneamente (en la misma o en diferentes formas farmacéuticas), por separado o de manera secuencial.

20 Las combinaciones a las que se hace referencia anteriormente pueden presentarse de manera conveniente para su uso en la forma de una formulación farmacéutica y por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se define anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de manera secuencial o simultáneamente por separado o en una forma farmacéutica combinada.

25 Cuando un compuesto de fórmula I se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Las dosis adecuadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

30 Los otros agentes terapéuticos mencionados anteriormente, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o en las cantidades determinadas de otra manera por un experto en la técnica. En los procedimientos de la presente invención, tales otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, simultáneamente con o después de la administración de los compuestos de la invención.

35 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas al receptor CB2. Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describió anteriormente y pueden formularse, por ejemplo, utilizando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservadores, estabilizantes, aromas, etc.) según las técnicas como las conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

40 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse para la afección a tratar por cualquier medio adecuado, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o de la cantidad de fármaco a administrar. Por lo general resulta de preferencia la vía tópica para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistémico resulta de preferencia para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque están contempladas otras formas de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, o formulaciones líquidas incluidos jarabes; por vía tópica, tal como en forma de disoluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal (por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, tal como por pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios; o mediante liposomas. Se pueden administrar formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas, o, particularmente en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones de ejemplo para administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como PLASTIBASE® (aceite mineral gelificado con polietileno).

55 Las composiciones de ejemplo para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para impartir carga, ácido alginico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina,

fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse a través por vía oral mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo con comprimidos moldeados, comprimidos obtenidos por compresión o comprimidos liofilizados. Las composiciones de ejemplo pueden incluir diluyentes de rápida disolución tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En tales formulaciones también se pueden incluir excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, GANTREZ®); y agentes para controlar la liberación tales como un copolímero poliacrílico (por ejemplo CARBOPOL 934®). También pueden añadirse lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones de ejemplo para administración nasal por aerosol o inhalación incluyen disoluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para mejorar la absorción y/o la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones de ejemplo para administración parenteral incluyen disoluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados, no tóxicos y aceptables para administración parenteral, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, una disolución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes de dispersión o humectación, incluidos mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

Las composiciones de ejemplo para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes adecuados, no irritantes, tales como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas habituales, pero líquidos y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

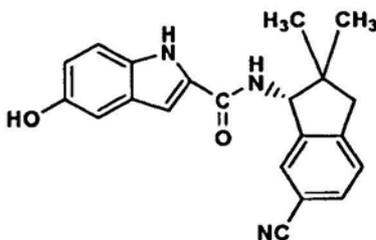
La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un especialista habitual en la técnica, e incluye cantidades de dosificación de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, que puede administrarse en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variar y dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la tasa de eliminación, la combinación del fármaco y la gravedad de la afección particular. Los sujetos de preferencia para el tratamiento incluyen animales, de mayor preferencia especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por consiguiente, cuando en el presente documento se utiliza el término "paciente", este término pretende incluir a todos los sujetos, de mayor preferencia a especies de mamífero, que padecen afecciones mediadas por los niveles de enzima p38.

### Ejemplos

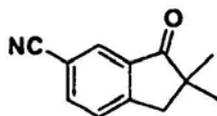
La invención se describirá más ahora por medio de los siguientes ejemplos de trabajo, que están entre las formas de realización de preferencia de la invención. Estos ejemplos son ilustrativos más que limitantes.

#### Ejemplo 1

**(R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida**



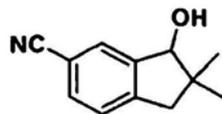
**Etapa A: 2,2-Dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo**



Se calentó una suspensión de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (Patente de EEUU N° 5.401.758) (24,97 g, 0,104 mol) y CuCN (18,7 g, 0,208 mol) en NMP (160 ml) a 175 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta ta, la

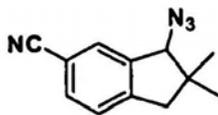
mezcla de reacción se vertió en EtOAc (300 ml) y agua (200 ml) con agitación. Tras 15 minutos, se recogió el sólido y la torta de filtrado se aclaró con EtOAc (150 ml). Se separaron las dos fases resultantes y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida dando un aceite oscuro, que se separó en tres porciones y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (120 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/Hexano dando el compuesto del título como un aceite casi incoloro tras la concentración en vacío (17,8 g, 90% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 2,55 minutos. CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) 186,31. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,13 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,10 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).

**Etapa B: 3-Hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo**



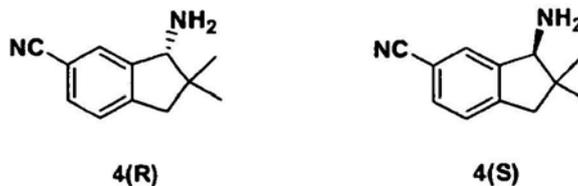
A una disolución del producto de la Etapa A, 2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (17,8 g, 0,096 mol) en etanol a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (7,27g, 0,192 mol) como un sólido y la mezcla resultante se calentó hasta de manera gradual y se agitó durante aproximadamente 16 horas. Tras enfriar hasta 0 °C, se añadió lentamente HCl ac. (1N, 300 ml) agitando vigorosamente. Tras otra agitación a 0 °C durante 30 minutos y a ta durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, a continuación se extrajo con EtOAc (400 ml). La porción acuosa se extrajo además con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (80 ml x 2), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (80 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida dando el compuesto del título como un aceite incoloro. HPLC, tiempo de retención: 2,62 minutos. CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) 188,33. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

**Etapa C: 3-Azido-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo**



A una disolución del producto de la Etapa B, 3-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (4,98 g, 0,027 mol) en tolueno (60 ml) a 0 °C se le añadió DPPA (8,6 ml, 0,040 mol) gota a gota por medio de una jeringa seguido por DBU (6,0 ml, 0,040 mol) gota a gota por medio de una jeringa. Tras agitar a 0 °C durante 10 minutos y a ta durante 30 minutos, la mezcla se calentó a 80 °C durante 60 horas, a continuación se enfrió hasta ta y se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (100 ml). Las fases resultantes se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), HCl ac. (1N, 60 ml x 2), agua (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (80 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida dando un aceite amarillo como producto bruto. La purificación por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (120 g) eluyendo con mezclas de EtOAc/hexano dio el compuesto del título como un aceite incoloro (4,12 g, 73% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 3,37 minutos. CLEM M H<sup>+</sup> (*m/z*) 213,3. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,13 (s, 3 H), 1,06 (s, 3H).

**Etapa D: (R)-3-Amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo y (S)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo**

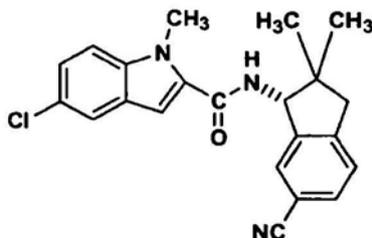


A una disolución del producto de la Etapa C, 3-azido-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (4,12 g, 0,019 mol) en acetonitrilo (63 ml) a 0 °C se le añadió trifenilfosfina (6,10 g, 0,023 mol) en una porción seguida por agua (7,0 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 20 horas, se enfrió hasta ta y se concentró para eliminar el acetonitrilo. Se añadió éter (300 ml) y el sólido blanco se retiró por medio de filtración. Se extrajo el filtrado de éter con HCl acuoso (1N, 100 ml x 3). Los extractos ácidos acuosos combinados se lavaron con éter (150 ml) y se neutralizaron con NaOH acuoso (1,5 N, 300 ml) mientras se enfriaba a 0 °C. Tras saturar la porción acuosa con NaCl, se extrajo la fase con éter (200 ml x 3). Las porciones de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida dando el producto como un aceite incoloro (3,53 g, 97% de rendimiento). HPLC, tiempo de retención: 1,31 minutos. CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) 187,34. RMN de

<sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

La mezcla racémica 4 se resolvió por medio de cromatografía de fluidos supercríticos (CFS) usando una columna AD y una fase móvil de CO<sub>2</sub>/MeOH 90:10 que contenía DEA al 0,1%. Utilizando estas condiciones, se obtuvieron ambos enantiómeros de 4 en un exceso enantiomérico >98%.

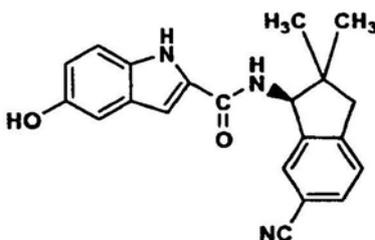
**Etapa E: (R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida**



A una disolución de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (4,00 g, 0,023 mol) en DMF (40 ml) a ta se le añadió HOBt (3,36 g, 0,025 mol) y EDAC (5,63 g, 0,029 mol). Tras agitar a ta durante 15 minutos, se añadió Etapa D, (R)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (4,23 g, 0,023 mol) en DMF (20 ml) seguido de DIPEA (4,43 ml, 0,027 mol). Tras agitar a ta durante 3 horas, se vertió el contenido en una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl acuoso (250 ml) y hielo molido (250 ml) con agitación. Tras 3 horas, se recogió el sólido y aclaró con agua (50 ml x 5) y se secó dando el producto bruto como un sólido color crema. La purificación por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice usando DCM / MeOH al 10% en mezclas de DCM como diluyente proporcionó el producto como un sólido color crema (7,74 g). El sólido se resuspendió en EtOH (250 ml) y se concentró para eliminar etanol, se repitió la operación. A continuación se disolvió el sólido en EtOH (40 ml) y se añadió gota a gota en agua fría (600 ml), se agitó a 0 °C durante 2 horas y a ta durante 20 horas. El sólido se recogió por medio de filtración y se aclaró con agua y se secó dando el producto final (6,62 g, 85% de rendimiento) como un sólido color crema. HPLC, tiempo de retención: 2,83 minutos. CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) 346,21. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,32 (a., 1H), 8,78 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 9,23 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,74 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,57 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,74 Hz, *J* = 2,20 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 9,23 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

**Ejemplo 1A**

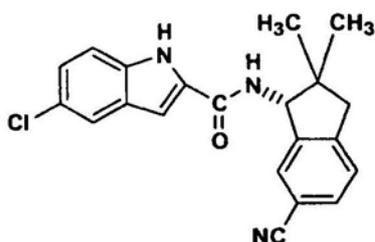
**(S)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, excepto por la sustitución del (R)-enantiómero correspondiente por el (S)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo, se obtuvo el (S)-enantiómero del título como un sólido blanco con un rendimiento del 68% con un tiempo de retención de HPLC de 2,85 minutos y CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) = 346,37.

**Ejemplo 2**

**(R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida**



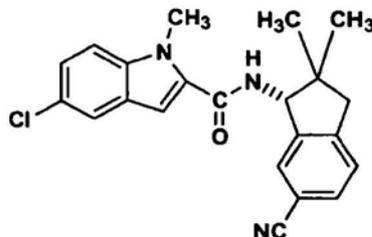
El producto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico en lugar de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico en la Etapa E. HPLC, tiempo de retención: 3,64 minutos. CLEM MH<sup>+</sup>

(*m/z*) 364,97. RMN de  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,36 (s a, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 2,88 (q, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

### Ejemplo 3

#### (R)-5-Cloro-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxamida

5



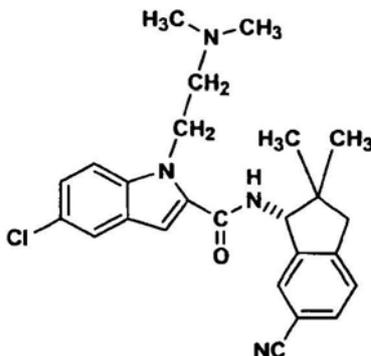
10 A una mezcla del Ejemplo 2, N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (30 mg, 0,083 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (34 mg, 2,48 mmol) en DMF (0,3 ml) se le añadió yoduro de metilo (6  $\mu\text{l}$ , 0,091 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 horas. Se añadió agua (aproximadamente 5 ml) gota a gota seguida por agitación durante otros 30 minutos. Se recogió el sólido precipitado por medio de filtración en vacío, se aclaró con más agua (aproximadamente 5 ml) y se secó en vacío dando el producto del título como un sólido blanco (26 mg).

15 HPLC, tiempo de retención: 3,79 minutos. CLEM  $\text{MH}^+$  (*m/z*) 378,30. RMN de  $^1\text{H}$ : ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 8,72 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

### Ejemplo 4

#### (R)-5-Cloro-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-2-carboxamida

20

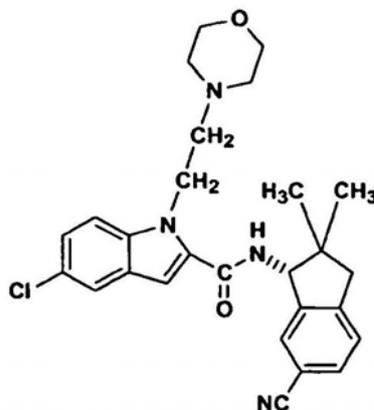


25

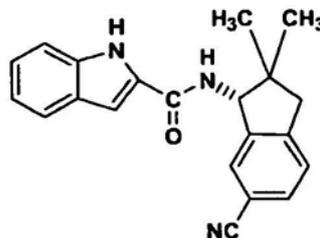
A una disolución de N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-cloro-1H-indol-2-carboxamida (30 mg, 0,083 mmol) en DMF (0,3 ml) a ta se le añadió NaH (dispersión al 60%, 17 mg, 0,42 mmol). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (36 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se sometió a purificación por medio de HPLC en fase inversa usando mezclas de MeOH/agua con TFA al 0,1% como diluyente. Se recogieron las fracciones que contenían el producto principal, se combinaron y se concentraron en vacío para eliminar el MeOH. La disolución acuosa resultante que contenía el producto se neutralizó añadiendo  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró en vacío dando un aceite. Se redisolvió el aceite en DCMJEt<sub>2</sub>O (50/50, 2 ml) y se volvió a concentrar dando un aceite, que solidificó bajo vacío dando el compuesto del título en forma de sólido blanco (16 mg). HPLC, tiempo de retención: 2,84 minutos. CLEM  $\text{MH}^+$  (*m/z*) 435,30. RMN de  $^1\text{H}$ : ( $\text{MeOH}-d_4$ , 400 MHz): 7,65 (d, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,80 (t, 2H), 3,12 (m a, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

30

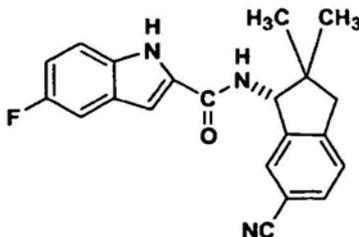
35

**Ejemplo 5****(R)-5-Cloro-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1-(2-morfolinoetil)-1H-indol-2-carboxamida**

El producto del título en forma de un sólido blanco se preparó como se describe en el Ejemplo 4 usando clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en lugar de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina. HPLC, tiempo de retención: 2,81 minutos. CLEM MH<sup>+</sup> (*m/z*) 477,30. RMN de <sup>1</sup>H: (MeOH-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): 7,64 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,80 (m, 2 H), 3,74 (a m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,80 (a m, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,32, 1,07 (s, 3H).

**Ejemplo 6****(R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-indol-2-carboxamida**

Se agitó una mezcla de ácido 1H-indol-2-carboxílico (44,0 mg, 0,273 mmol), (R)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (34,0 mg, 0,182 mmol), reactivo BOP (157 mg, 0,355 mmol), N-metilmorfolina (0,12 ml, 1,09 mmol) en DMF (0,5 ml) a 50 °C durante 50 minutos. Se añadió dimetilamina (2,0 M en THF, 0,2 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se aisló el producto del título deseado (43,7 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco por medio de CLEM preparativa (M + H)<sup>+</sup> = 330,33; HPLC. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,6 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,70 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 2,86 (dd, *J* = 22,5, 16,5 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 161,1, 148,2, 144,1, 136,2, 131,4, 131,0, 127,9, 126,7, 125,7, 123,0, 121,2, 119,4, 118,8, 111,9, 108,8, 103,2, 61,0, 39,4, 39,2, 39,1, 38,9, 27,1, 22,2.

**Ejemplo 7****(R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-fluoro-1H-indol-2-carboxamida**

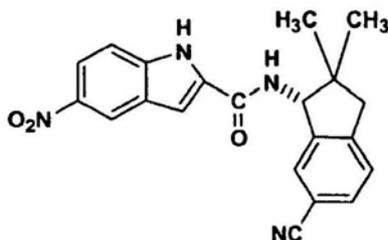
Se agitó una mezcla de ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (56,0 mg, 0,312 mmol), (R)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (39,0 mg, 0,209 mmol), reactivo BOP (180 mg, 0,407 mmol), N-metilmorfolina (0,13 ml, 1,18 mmol) en DMF (0,5 ml) a 50 °C durante 2 horas. El producto del título deseado (55,6 mg, 76% de rendimiento) se aisló como un sólido blanco por medio de HPLC preparativa. CLEM (M + H)<sup>+</sup> = 348,33. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,7 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,7

Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (t, J = 9,35 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 22,0, 16,5 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

### Ejemplo 8

#### (R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida

5

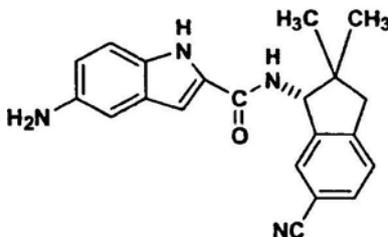


10 Se agitó una mezcla de ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico (144 mg, 0,698 mmol), (R)-3-amino-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carbonitrilo (110 mg, 0,591 mmol), reactivo BOP (401 mg, 0,907 mmol), N-metilmorfolina (0,30 ml, 2,73 mmol) en DMF (2 ml) a ta durante 16 horas. A la mezcla se le añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% (35 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 15 minutos. Se recogió el producto del título precipitado (250 mg) como un sólido beis por medio de filtración con succión y se secó sobre Drierite® bajo vacío. CLEM (M + H)<sup>+</sup> = 375,25. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 20,9, 16,5 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).

### Ejemplo 9

#### (R)-5-Amino-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-indol-2-carboxamida

20

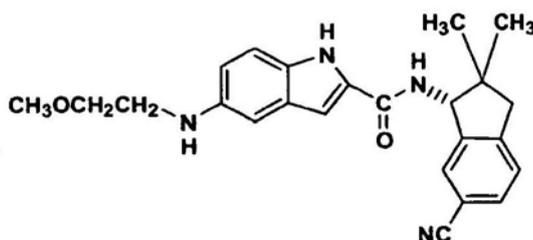


25 Se agitó una mezcla de (R)-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-nitro-1H-indol-2-carboxamida (200 mg, 0,534 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 8) y Pd al 10% /C (80 mg) en THF/MeOH 1:1 (24 ml) se agitó a ta bajo H<sub>2</sub>, con un balón de H<sub>2</sub>, durante 3 horas. Se retiró el catalizador por filtración con succión, y el filtrado se concentró bajo vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se concentró bajo vacío, y el residuo se aplicó a ISCO (gel de sílice 12 g, acetato de etilo/hexano al 40-55%) dando el producto del título deseado (106 mg, 58% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. CLEM (M + H)<sup>+</sup> = 345,38. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,1 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 9,3 Hz), 4,60 (s a, 2H), 2,86 (dd, J = 23,6, 16,5 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

### Ejemplo 10

#### (R)-N-(6-Ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5-(2-metoxietilamino)-1H-indol-2-carboxamida

35



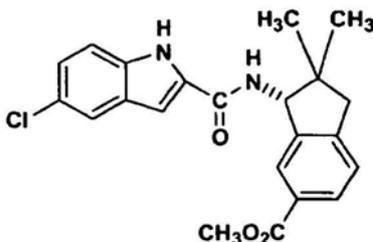
40

45 A una disolución de (R)-5-amino-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-indol-2-carboxamida (66,0 mg, 0,192 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 9) y metoxiacetaldehído (que contenía agua al 13%, 18,0 mg, 0,211 mmol) en THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (4 ml) se le añadió NaB(OAc)<sub>3</sub>H a ta de una vez. La mezcla se agitó a ta durante 4 horas y la reacción se extinguió con disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto deseado (27,1 mg, 35% de rendimiento) se aisló como un sólido amarillo pálido por medio de HPLC preparativa. CLEM (M +

H)<sup>+</sup> = 345,38. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,1 (s, 1H), 8,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,16 (dt, J = 11,5, 6,0 Hz, 2H), 2,86 (dd, J = 23,0, 16,5 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

## 5 **Ejemplo 11**

### **(R)-Metil-3-(5-cloro-1H-indol-2-carboxamido)-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-carboxilato**



A una suspensión de (R)-5-cloro-N-(6-ciano-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-1H-indol-2-carboxamida (preparada como se describe en los Ejemplos 1 y 2) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le hizo burbujear HCl (g) durante 3 minutos. A continuación la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 horas. Se eliminaron los volátiles bajo vacío y se sometió el residuo a ISCO (gel de sílice 12 g, acetato de etilo/hexano al 10-20%) dando el producto del título deseado (33,0 mg, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM (M + H)<sup>+</sup> = 397,20. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (1H, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,90 (dd, J = 34,6, 16,5 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,05 (s, 3H)

Los compuestos de fórmula I, incluidos los compuestos descritos en los ejemplos del presente documento, se han probado en uno o más de los ensayos que se describen a continuación y han demostrado actividad como agonistas de CB2.

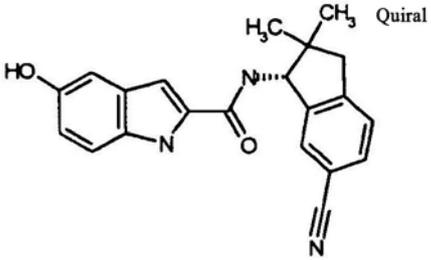
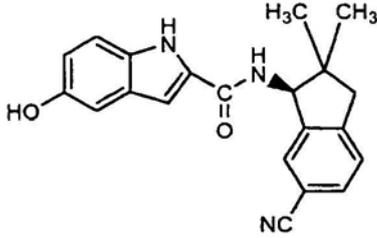
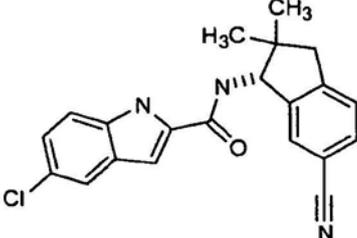
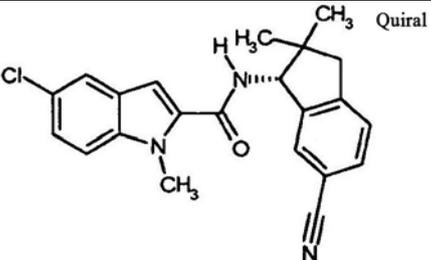
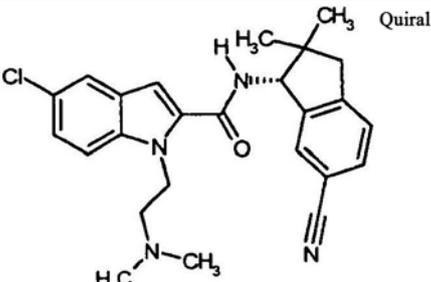
#### **Ensayo de unión por filtración**

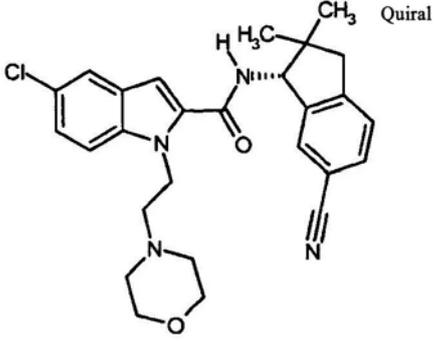
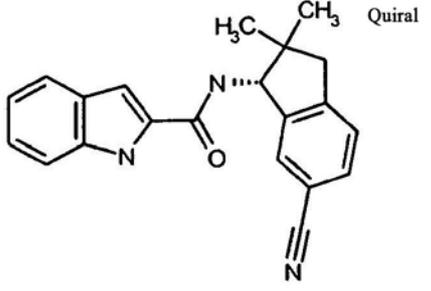
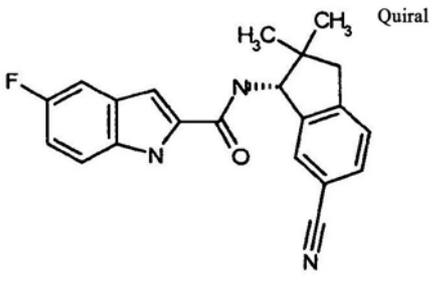
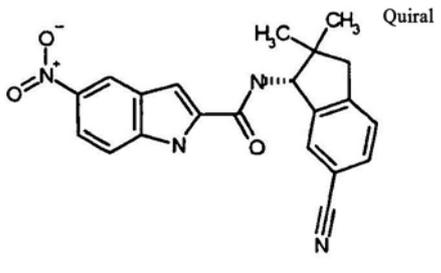
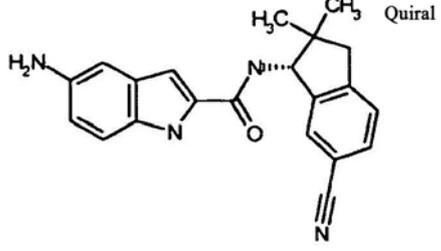
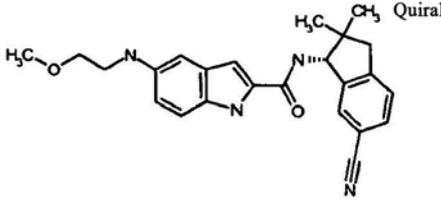
Se realizaron diluciones de los compuestos por duplicado en tampón de unión [HEPES 25 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 0,25%, leupeptina 1 mM]. Se mezclaron juntos el tampón de unión y las proteínas de membrana (o células CHO que expresan receptores hCB2). Se dispensaron 75 ul de mezcla en cada pocillo en placas de 96 pocillos. Se añadió 1 ul de fármaco en DMSO, o DMSO solo en cada pocillo. Se diluyó 1:500-1000 el ligando caliente [<sup>3</sup>H]CP55.940 (actividad específica = 120 Ci/mmol; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) en tampón de unión y se añadieron 25 ul por pocillo con 5ug/pocillo de membrana celular o 50000 células/pocillo. Tras incubar a temperatura ambiente durante 2 horas, se transfirió la reacción de unión a las placas de filtración (placa de filtro UniFilter CF/C remojada previamente con polietilenimina al 0,3%; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) usando un Packard Cell Harvester. Se lavó el filtro con PBS diluido al cuarto (dilución 1:4 de PBS regular con H<sub>2</sub>O) 8 veces. El filtro se secó al aire, se añadieron 40 ul de MicroScint20 a cada pocillo, se selló la parte superior y se realizó el conteo con el TopCount. Se analizó la Ki de la radiactividad unida por análisis de regresión no lineal (Excel Xfit) con los valores de Kd para [<sup>3</sup>H]CP55.940 determinados a partir de experimentos de saturación.

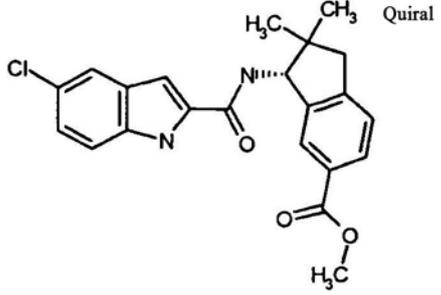
#### **Ensayo de unión de GTPγS**

Se añadieron 50 ul de mezcla de reacción que contenía 2 ug de CB2/proteínas de membrana de células CHO, perlas WGA-PVT 10 ul (20 mg/ml) y GDP 5 uM en tampón de ensayo (HEPES 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, saponina 10 ug/ml, BSA al 0,25% y leupeptina 1 uM) en cada pocillo en placas blancas de 96 pocillos (Coming 3693, VWR#29444-312). Se añadió 1 ul del compuesto de prueba en el ensayo, 1 ul de DMSO en el basal, 1 ul de CP55.940 200 uM en el 100% de activación, 1 ul de GTPγS frío 1 mM en pocillos NSB, respectivamente. Se diluyó [<sup>35</sup>S]GTPγS (1:12,5 patrón 1 uCi/ul prediluido, NEG030H, NEN) 1:1350 en tampón de unión y se añadieron 25 ul en cada pocillo (200 pM final). Se incubó a ta durante 90 minutos y se centrifugó la placa a 1000 rpm durante 5 minutos antes de realizar el conteo con TopCount durante 1-2 minutos.

## CB2

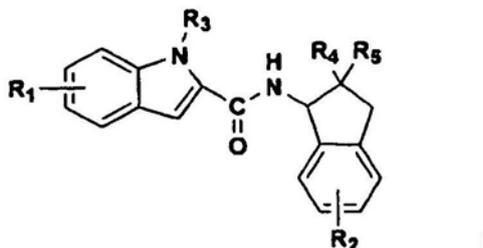
Ejemplo N°	Estructura	Ki de unión a CB2 (nM)	CE50 CB2 GTPγS (nM)
1		3	2,4 ± 0,55
1A		1588	—
2		0,7 ± 0,18	2,2 ± 0,48
3		7,6 ± 1,7	4,5 ± 1,2
4		60 ± 26	8,1 ± 2,2

5		39 ± 14	7,8 ± 2,5
6		2,4 ± 1,1	—
7		0,24 ± 0,12	—
8		4,2 ± 1,6	—
9		39 ± 14	—
10		50 ± 16	—

11	 <p>Chemical structure of a chiral molecule. The structure consists of a 5-chloro-1H-indazole ring system connected via a carbonyl group to a chiral auxiliary. The auxiliary is a bicyclic system consisting of a cyclopentane ring fused to a benzene ring. The cyclopentane ring has two methyl groups (H<sub>3</sub>C and CH<sub>3</sub>) at the chiral center, with the word "Quiral" written above them. The benzene ring has a methyl ester group (-COOCH<sub>3</sub>) attached.</p>	35 ± 12	—
----	--	---------	---

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



sus enantiómeros y diastereómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo,

en la que

$R_1$  y  $R_2$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

a) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alcoxilalquilo, cicloalquilo, ariloxi, nitro y ciano;

b) un grupo amino, un grupo amido, carboxilo, alcoxicarbonilo y un grupo urea; y

c) arilo, heteroarilo y heterociclo;

$R_3$  es hidrógeno, alquilo, dialquilaminoalquilo o heterocicloalquilo; y

$R_4$  y  $R_5$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

en los que

el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi, ceto (=O), alcanilo, ariloxi, alcanilo, ariloxi, alcanoiloxi,  $NR_aR_b$ , alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, aralcanoilamino, arilamino, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquiltio, ariltio, aralquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo,  $-SO_2NR_aR_b$ , nitro, ciano,  $-CO_2H$ ,  $-CONR_aR_b$ , alcoxicarbonilo, arilo, guanidino y heteroarilos o heterociclos, en los que  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan de hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, en los que el sustituyente en el alquilo a su vez puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil  $C_{1-4}$  amino, aminoalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi y/o benciloxi,

el término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, sustituidos o insustituidos, que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, que incluyen opcionalmente de uno a tres anillos cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo adicionales condensados a los mismos en los que el arilo puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos  $R_c$ , en los que  $R_c$  cada vez que aparece se selecciona de alquilo, alquilo sustituido, halógeno, trifluorometoxi, trifluorometilo,  $-SR$ ,  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-SO_2R$ ,  $-SO_2NRR'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)NRR'$ ,  $-OC(=O)R'$ ,  $-OC(=O)NRR'$ ,  $-NRC(=O)R'$ ,  $-NRCO_2R'$  fenilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, en los que cada  $R$  y  $R'$  se seleccionan de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, fenilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  y heterociclo o heteroarilo de cinco a seis miembros, excepto en el caso de un grupo sulfonilo, en cuyo caso  $R$  no será hidrógeno, en los que cada sustituyente  $R_c$  puede opcionalmente a su vez estar además sustituido por uno o más grupos  $R_d$ , en los que  $R_d$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, alquil  $C_{1-4}$  amino, aminoalquilo  $C_{1-4}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniletilo, feniloxi y benciloxi, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, sustituido o insustituido, que es sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un anillo que contiene átomos de carbono, en el que cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono, en el que los anillos condensados que completan los grupos bicíclicos o tricíclicos pueden contener sólo átomos de carbono y pueden estar saturados, parcialmente saturados o insaturados y los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente estar oxidados y los átomos de nitrógeno pueden opcionalmente estar cuaternizados, en el que el heteroarilo puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos  $R_c$ , según se definió anteriormente para arilo, que a su vez puede estar sustituido con uno o más grupos  $R_d$ , como se mencionó anteriormente,

5 el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos cíclicos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados, que contienen de 1 a 3 anillos y de 3 a 7 átomos de carbono por anillo, que pueden estar sustituidos o insustituidos y/o que pueden estar condensados con un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, un anillo heterocíclico, o que pueden tener un puente de 3 a 4 átomos de carbono, en los que el grupo cicloalquilo puede tener opcionalmente de 0 a 3 sustituyentes seleccionados de grupos R<sub>c</sub>, según se mencionó anteriormente, y/o de ceto, que a su vez pueden estar sustituidos con uno a tres grupos R<sub>d</sub>, como también se mencionó anteriormente,

10 el término "heterociclo" se refiere un grupo cíclico no aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado, que puede estar sustituido o insustituido, que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono, en el que cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre opcionalmente también pueden estar oxidados y los heteroátomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y en el que el grupo heterociclo puede opcionalmente tener de 0 a 3 sustituyentes seleccionados de ceto (=O) y/o uno o más grupos R<sub>c</sub>, según se mencionó anteriormente, que a su vez pueden estar sustituidos con uno a tres grupos R<sub>d</sub>, como se mencionó anteriormente.

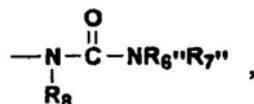
2. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que el grupo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

el grupo amido R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es



y

el grupo urea R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es



25 en la que R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>6</sub>', R<sub>7</sub>' y R<sub>6</sub>'' y R<sub>7</sub>'' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de grupos que consisten en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilalquilo, heteroarilo y heterociclo; y

R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo.

30 3. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>1</sub> es hidroxilo, halógeno, hidrógeno, nitro, amino o alcoxilalquilamino.

4. El compuesto según se define en la Reivindicación 3, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>1</sub> es hidroxilo, cloro, hidrógeno, flúor, nitro, amino o metoxietilamino.

35 5. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>2</sub> es ciano o alcoxicarbonilo.

6. El compuesto según se define en la Reivindicación 5, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>2</sub> es ciano o metoxicarbonilo.

7. El compuesto según se define en la Reivindicación 5, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>2</sub> es ciano.

40 8. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo.

9. El compuesto según se define en la Reivindicación 8, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno, metilo, dimetilaminoetilo o morfoliniletilo.

45 10. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de alquilo.

11. El compuesto según se define en la Reivindicación 10, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno metilo.

12. El compuesto según se define en la Reivindicación 1, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que

R<sub>1</sub> es hidroxilo, halógeno, hidrógeno, nitro, amino o alcoxilquilamino;

R<sub>2</sub> es ciano o alcoxicarbonilo;

5 R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo o heterocicloalquilo; y

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y son alquilo.

13. El compuesto según se define en la Reivindicación 12, sus enantiómeros y diastereómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o un solvato del mismo, en el que

R<sub>1</sub> es hidroxilo, cloro, hidrógeno, flúor, nitro, amino o metoxietilamino;

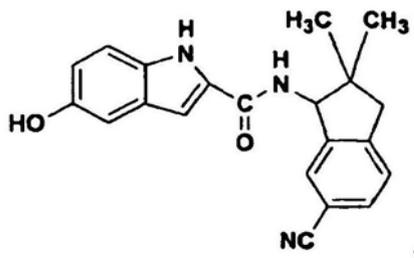
10 R<sub>2</sub> es ciano o metoxicarbonilo;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metilo o morfoliniletilo; y

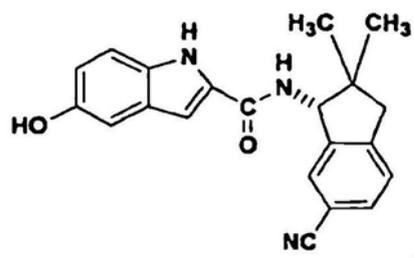
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno metilo.

14. Un compuesto según la Reivindicación 1 que tiene la estructura

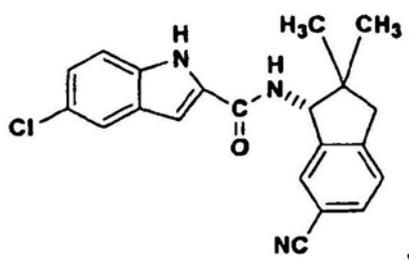
15



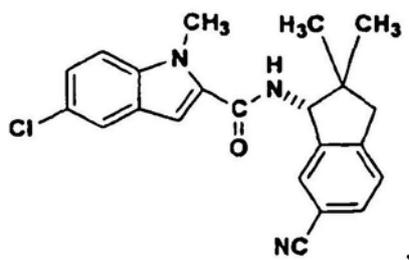
20



25

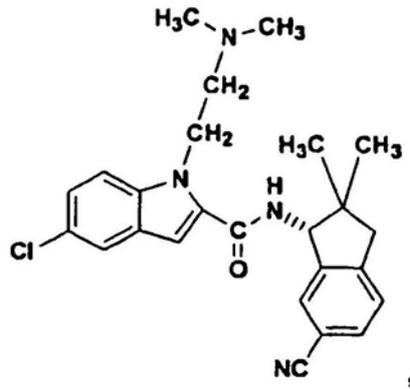


30



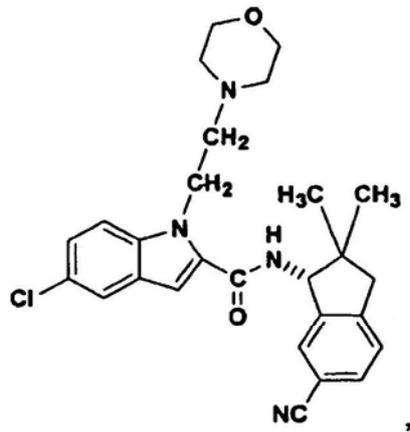
35

5



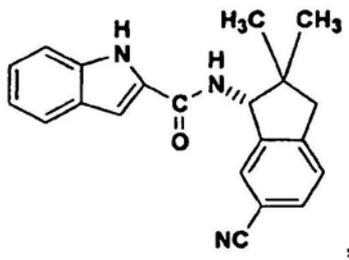
10

15



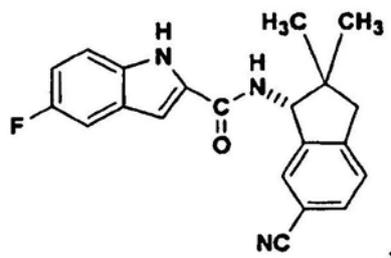
20

25

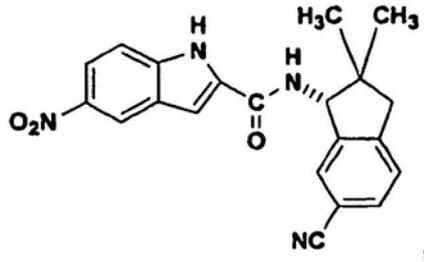


30

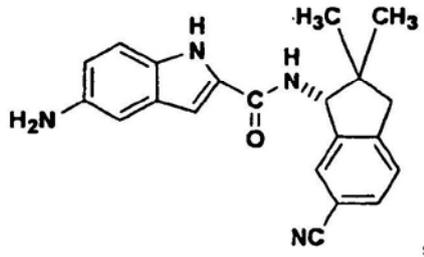
35



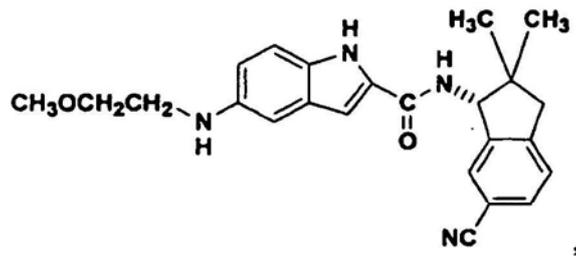
5



10



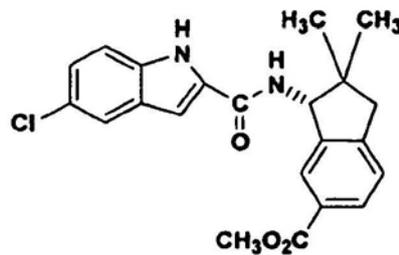
15



20

o

25



30

sus enantiómeros y diastereómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

**15.** Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso en

a) un procedimiento para prevenir, aliviar o tratar una enfermedad o trastorno que está mediado por los receptores cannabinoides periféricos CB2, en particular para tratar

una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad respiratoria, una enfermedad cardiovascular, un trastorno cerebrovascular o tumores que expresan receptores CB2; o

b) un procedimiento para tratar el linfoma cutáneo de células T, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, el glaucoma, la diabetes (tipo I), la sepsis, el choque séptico, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar idiopática, la displasia broncopulmonar, la enfermedad retiniana, la esclerodermia, la osteoporosis, la isquemia renal, la hipertensión, el infarto de miocardio, las arritmias, el ictus cerebral, la isquemia cerebral, la nefritis, la hepatitis, la glomerulonefritis, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Sjögren, el dolor, la migraña, la cefalea en racimos, el dolor periférico, visceral, neuropático, inflamatorio y referido, la alveolitis fibrosante criptogénica, la psoriasis, la dermatitis atópica, la vasculitis, la alergia, la rinitis alérgica estacional, la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria del intestino, la obstrucción reversible de las vías respiratorias, el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, el asma, la enfermedad pulmonar obstructora crónica (EPOC), la bronquitis, la colitis, la arteriopatía coronaria, el melanoma, el rechazo de trasplante, la enfermedad del injerto frente al receptor, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, la miastenia gravis o el síndrome de Goodpasture.

**16.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 y, opcionalmente, otro agente terapéutico diferente de un agonista de CB2, en particular

en la que el otro agente terapéutico es un inhibidor de COX-1, un inhibidor de COX-2, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, un agente antiinflamatorio no esteroide (AINE), un antagonista de receptores de leucotrienos, un agonista del receptor A1 de adenosina, un bloqueante de los canales de sodio, un modulador del receptor de NMDA, un antidepresivo tricíclico, un antidepresivo de dopamina, un fármaco antiepilépticos estabilizador de neuronas, un inhibidor de la captación monoaminérgica, un analgésico opioide, un anestésico local, un agonista de 5HT<sub>1</sub>, un ligando del receptor EP<sub>1</sub>, un ligando del receptor EP<sub>4</sub>, un ligando del receptor EP<sub>2</sub>, un ligando del receptor EP<sub>3</sub>, un antagonista de EP<sub>4</sub>, un antagonista de EP<sub>2</sub>, un antagonista de EP<sub>3</sub>, un ligando del receptor de bradiquinina, un ligando del receptor de vanilloides, un fármaco contra la artritis reumatoide, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), un fármaco inmunosupresor, un modificador de la respuesta biológica, un inhibidor de la p38 cinasa, un inhibidor de PDE4, un inhibidor de TACE, un antagonista de receptores de quimiocinas, un inhibidor de la producción de citocinas proinflamatorias, un fármaco para tratar la esclerosis múltiple, un antagonista de 5HT<sub>3</sub>, un agonista de la serotonina, un SSRI o un SNRI; o

en la que el otro agente terapéutico es un inhibidor de COX-2, que es celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib o COX-189; un AINE, que es aspirina, diclofenaco, indometacina, nabumetona o ibuprofeno; un bloqueante de los canales de sodio, que es lamotrigina; un modulador del receptor de NMDA, que es un antagonista del receptor de glicina o gabapentina; un antidepresivo tricíclico, que es amitriptina; un inhibidor de la captación monoaminérgica, que es venlafaxina; un agonista de 5HT<sub>1</sub>, que es sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano o rizatriptano; un fármaco contra la artritis reumatoide, que es Enbrel, Remicade, un fármaco anti IL-1 o un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) que es metotrexato, azatioprina, leflunomida, penicilamina, una sal de oro, mofetil micofenolato o ciclofosfamida; un inhibidor de COX-1 que es Feldene; un inmunosupresor que es un esteroide, ciclosporina, Tacrolimus o rapamicina; un modificador de la respuesta biológica (BRM) que es Enbrel, Remicade, antagonista de IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, o una molécula anti-adhesión; otros agentes antiinflamatorios, que es un inhibidor de p38 cinasa, un inhibidor de PDE4, un inhibidor de TACE, un antagonista de receptores de quimiocinas, Anaprox, Arava, Arthrotec, azulfidina, aspirina, Cataflam, Celestone Soluspan, Clinoril, Acetato de Cortona, Cuprimina, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hidrocortona, Imuran, Indocina, Lodina, Motrina, Miocrisina, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, PEDIAPRED, Plaquenil, Prelona, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisato y Voltaren, un fármaco para curar la esclerosis múltiple, que es Avonex, Betaseron y Copaxona; un antagonista de 5HT<sub>3</sub>, que es ondansetron, granisetron o metoclopramida; un agonista de la serotonina, que es sumatriptan, rauwolscina, yohimbina o metoclopramida; un SSRI, que es fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina o zimeldina; un SNRI, que es venlafaxina o reboxetina; un antidepresivo tricíclico, que es imipramina, amitriptilina, clomipramina o nortriptilina; un antidepresivo dopaminérgico, que es bupropión o amineptina; un compuesto de PDE4, que es *cis* [ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxilato] (cilomilast o Ariflo™), 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilometoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona y *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilometoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]. AWD-12-281; un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSEAM); D-4418; un inhibidor de PDE4 benzodiazepina, que es CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner Lambert); un derivado de benzodioxol Kyowa Hakko; V-11294A de Napp; roflumilast (Nº de referencia CAS 162401-32-3) o una ftalazinona T-440 (Tanabe Seiyaku, arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxifilina, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB-210667, SB-211572, SB-211600, SB-212066, SB-212179, SDZISQ-844, SDZ-MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrina, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 o zardaverina.