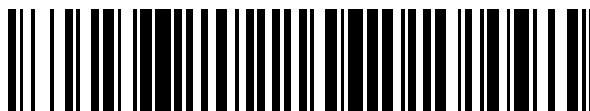


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 499**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/US2011/066972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12088469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11811264 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2655356**

54 Título: **Inhibidores de FAAH**

30 Prioridad:

25.02.2011 US 201161446808 P

22.12.2010 US 201061426362 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.02.2017

73 Titular/es:

IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

301 Binney Street

Cambridge, Massachusetts A 02142, US

72 Inventor/es:

HUDSON, COLLEEN;

BARDEN, TIMOTHY, C.;

JIA, JAMES;

MERMERIAN, ARA;

PENG, BO;

YANG, JANE;

YU, XIANG, Y.;

SPROTT, KEVIN y

FRETZEN, ANGELIKA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 601 499 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

Inhibidores de FAAH

5 **Campo de la técnica**

La presente divulgación se refiere a compuestos de indol y azaindol útiles como inhibidores de la enzima ácido graso amida hidrolasa (FAAH). La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la divulgación y a usos de los compuestos y composiciones en procedimientos del tratamiento de varios trastornos.

10 **Antecedentes**

Se ha implicado al sistema endocannabinoide (eCB) en diversos procesos, incluyendo la señalización celular, la codificación de la memoria, los mecanismos de compensación y las respuestas inmunosupresoras y antiinflamatorias. El sistema eCB comprende al menos dos receptores: el receptor cannabinoide CB 1, ampliamente distribuido en el cerebro, y presente en algunos órganos periféricos, y el receptor CB2, que se encuentran principalmente en la periferia y los sistemas inmunológicos y en algunas regiones del cerebro. Los agonistas endógenos de estos receptores son los cannabinoide endógenos (eCB), una familia de lípidos que comprenden el ácido graso anandamida (AEA), así como otros ácidos grasos.

Las enzimas de degradación de endocannabinoide, incluyendo el ácido graso amida hidrolasa (FAAH), son responsables de la escisión y la desactivación de los eCB *in vivo*. FAAH es una proteína integral de membrana que se expresa a niveles elevados en varias regiones del cerebro, sobre todo en las neuronas del hipocampo, el cerebelo, el neocórtex y el bulbo olfatorio. La FAAH es la principal enzima responsable de la hidrólisis de AEA *in vivo* y también es capaz de hidrolizar una amplia variedad de otros sustratos. Se sabe que la inhibición de FAAH puede conducir a aumentos de ácidos grasos, incluyendo la AEA, lo que podría mejorar las señales de cannabinoide en el sistema de eCB. También se ha demostrado que una serie de amidas de ácidos grasos puede inducir analgesia en modelos animales de dolor agudo y crónico. Por lo tanto, el incremento del nivel de AEA y otras amidas de ácidos grasos (por ejemplo, N-palmitoiletanolamida, N-oleoiletanolamida y oleamida) mediante la inhibición de la FAAH puede conducir a un aumento en el umbral nociceptivo. Por estas razones, los inhibidores de la FAAH son útiles en el tratamiento del dolor. Los inhibidores de la FAAH también podrían ser útiles en el tratamiento de otros trastornos que implican una alteración de la regulación del sistema eCB (por ejemplo, depresión, ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos gastrointestinales y cardiovasculares, inflamación, agresión por excitotoxicidad, traumatismo cerebral y fibromialgia) y pueden evitar algunos de los efectos secundarios normalmente asociados a los agonistas del receptor CB (por ejemplo, catalepsia o hipotermia).

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

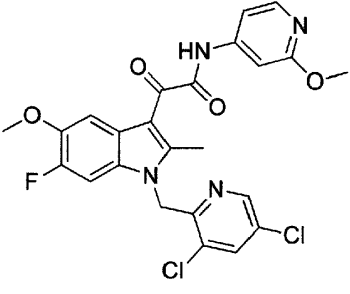
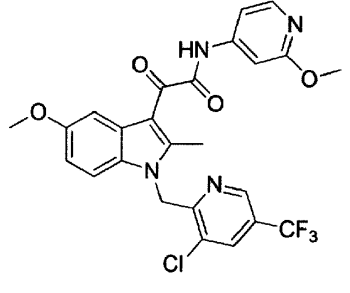
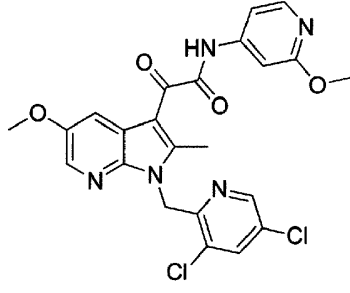
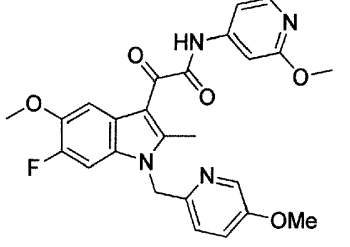
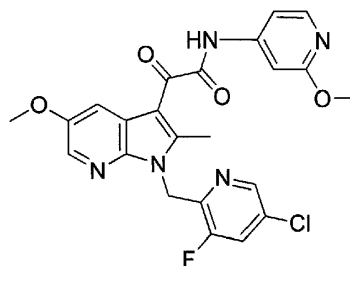
En el documento US 2010/197708 A1 se describen ciertos derivados de indol que inhiben la ácido graso amida hidrolasa (FAAH) que son útiles para tratar el dolor, la inflamación y otras afecciones.

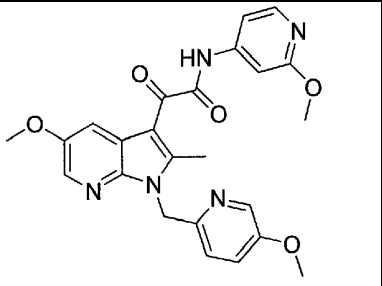
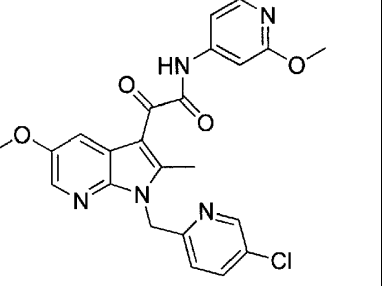
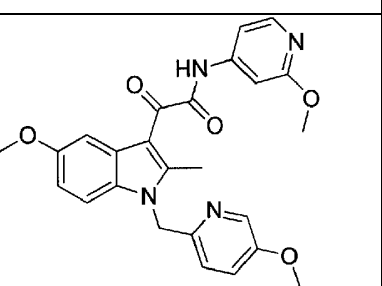
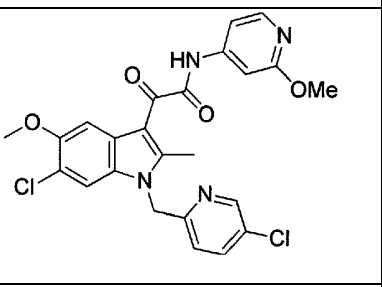
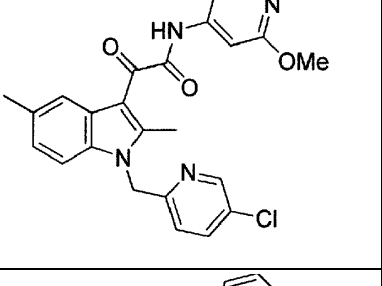
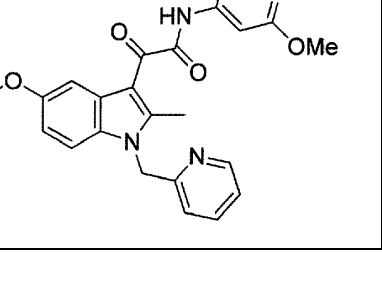
50 **Sumario**

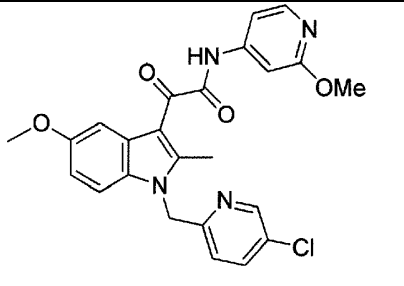
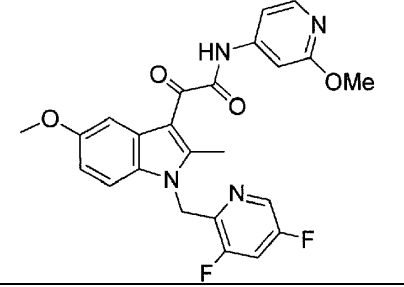
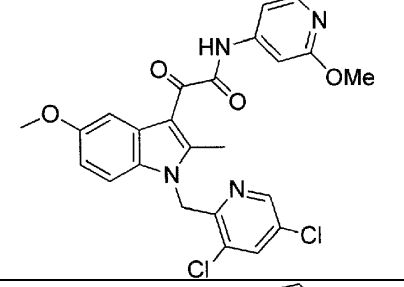
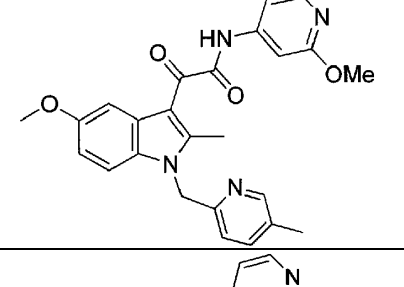
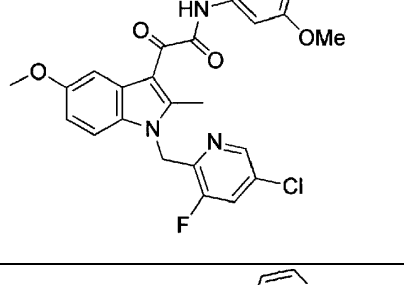
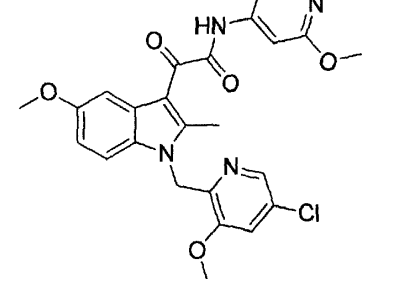
Los compuestos de la presente divulgación y sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles como inhibidores de la FAAH. Se seleccionan del grupo que consiste en:

55

(Tabla 1)

Estructura	Número de compuesto
	13
	28
	29
	32
	34

	40
	41
	43
	60
	61
	77

 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(Cl)ncn4</chem>	79
 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(F)c(F)cn4</chem>	81
 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(Cl)c(Cl)cn4</chem>	82
 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(C)ncn4</chem>	84
 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(Cl)c(F)cn4</chem>	87
 <chem>COc1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)C(C)C(=O)NC(=O)c3cc(OC)ncn3CNc4cc(Cl)c(OC)cn4</chem>	100

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

En otro aspecto, los compuestos de la Tabla 1 descritos en el presente documento y sus composiciones farmacéuticamente aceptables para su uso en métodos para tratar o disminuir la gravedad de diversas enfermedades o síntomas de la enfermedad, incluyendo el dolor, la inflamación, enfermedades progresivas del sistema nervioso central o neurológicas, y enfermedades autoinmunes.

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

La invención también se refiere a compuestos de la Tabla 1 y a sus composiciones farmacéuticamente aceptables, ya sea solos o en terapia de combinación, para uso en métodos para el tratamiento o la prevención del dolor; trastornos autoinmunes; estados de enfermedad o indicaciones que van acompañadas de procesos inflamatorios; enfermedades o trastornos gastrointestinales; prurito; síndromes relacionados con el abuso de sustancias, trastornos, enfermedades o síntomas de abstinencia; trastornos psiquiátricos; trastornos neurológicos o neurodegenerativos; trastornos oculares; trastornos relacionados con el apetito; trastornos ginecológicos, trastornos del sistema urinario y trastornos del sueño;

Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones desveladas, se entenderá que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones. En su lugar, la invención pretende incluir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones. La presente invención no se limita a los métodos y materiales descritos en el presente documento, sino que incluye cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento que puedan usarse en la práctica de la presente invención. En el caso de que una o más de las referencias bibliográficas, patentes o similares materiales incorporados difiera o contradiga esta solicitud, incluyendo, pero sin limitación los términos definidos, uso terminológico, técnicas descritas o similares, esta solicitud prevalece.

Descripción de los compuestos a modo de ejemplo:

Definiciones y terminología general

Para los fines de esta divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. (1994). Además, los principios generales de la química orgánica se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., Smith, M. B. y March, J., eds. John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustra generalmente a continuación, o como se ilustran por las clases, subclases y especies particulares de la invención. La expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la expresión "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno radicales en una estructura determinada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica ni se define como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura sustituyente no está sustituido. Como será evidente para un experto en la técnica, los grupos tales como -H, halógeno, -NO₂, -CN, -OH, NH₂ o -OCF₃ no serán grupos sustituibles.

La expresión "hasta", como se usa en el presente documento, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual a o menor que el número tras la expresión. Por ejemplo, opcionalmente sustituido con "hasta 3" significa especificado de 0, 1, 2 o 3 sustituyentes. Como se describe en el presente documento, un intervalo numérico especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos puede tener 1, 2, 3 o 4 átomos. Se entenderá por un experto en la técnica que cuando un grupo está caracterizado como sustituido (en oposición a opcionalmente sustituido) con, por ejemplo, "hasta 3" sustituyentes, puede estar únicamente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier posición, su definición en cada caso es independiente de cada caso diferente.

La selección de sustituyentes y combinaciones previstas por esta divulgación son únicamente aquellos que den como resultado la formación de compuestos estables y químicamente posibles. Dichas elecciones y combinaciones serán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin demasiada experimentación. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente al someterse a las condiciones que permiten su producción, detección y, en algunas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente posible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 25 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Un compuesto, tal como los compuestos de la invención u otros compuestos desvelados en el presente documento, puede estar presente en su forma libre (por ejemplo, una forma amorfa o polimorfos). En ciertas condiciones, los compuestos también pueden formar sales, y/o otras formas cristalinas multi-componente (por ejemplo, solvatos (por ejemplo, hidratos) y cocrystal). Como se usa en el presente documento, el término coforma es sinónimo del término forma cristalina multicomponente. Cuando uno de los componentes en la coforma ha transferido claramente un protón al otro componente, la coforma resultante se denomina como una "sal". Cuando ambos compuestos en una forma cristalina multi-componente son independientemente sólidos a temperatura ambiente, la coforma resultante se denomina como un "cocrystal". En los cocrystal, no tiene lugar transferencia de protones entre los diferentes componentes de la coforma. La formación de una sal o un cocrystal se determina por cómo de grande es la diferencia en las pKa entre los compañeros que forman la mezcla. Como se usa en el presente documento, un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto desvelado en el presente documento (o sus sales o cocrystal). Un "hidrato" es un tipo particular de solvato en el que el disolvente es agua. Los ejemplos de disolventes que pueden formar solvatos incluyen, pero sin limitación: agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), *N,N*-dimetilformamida (DMF).

A menos que únicamente uno de los isómeros se dibuje o se nombre específicamente, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, atropoisoméricas e isoméricas *cis-trans*) de la estructura, por ejemplo, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico, las configuraciones *R_a* y *S_a* para cada eje asimétrico, las configuraciones de doble enlace (*Z*) y (*E*), y los isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como los racematos, y mezclas de enantiómeros, diastereómeros, e isómeros *cis-trans* (doble enlace o conformacional) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la presente divulgación. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente divulgación están dentro del alcance de la divulgación.

La presente divulgación también incluye compuestos marcados con isótopos que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica, se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos a modo de ejemplo que pueden incorporarse en compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I, y ¹²⁵I, respectivamente. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir, ³H) y carbono-14 (es decir, ¹⁴C) son útiles por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden preferirse en ciertas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones, tales como ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C y ¹⁸F, son útiles para estudios por tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente por los siguientes procedimientos análogos a los desvelados en los Ejemplos en el presente documento sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos.

Las expresiones "alifático" o "grupo alifático", como se usan en el presente documento, se refieren a una cadena hidrocarburo de cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos específicos de grupos alifáticos incluyen, pero sin limitación: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, vinilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, butenilo, propargilo, acetileno y similares.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, monovalente. A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquilo contiene 1-20 átomos de carbono (por ejemplo, 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 , en el que el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o como alternativa, orientaciones "E" y "Z". A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquenilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, alilo y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp . A menos que se especifique otra cosa, un grupo alquinilo contiene 2-20 átomos de carbono (por ejemplo, 2-20 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono o 2-3 átomos de carbono). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, y similares.

El término "carbocíclico" se refiere a un sistema anular formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno. A menos que se especifique otra cosa, a lo largo de toda esta divulgación, carbociclo se usa como un sinónimo de "carbociclo no aromático" o "cicloalifático"). En algunos casos, el término puede usarse en la expresión "carbociclo aromático", y en este caso, se refiere a un "grupo arilo" como se define a continuación.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo no aromático", "carbociclilo no aromático", "carbocíclico no aromático") se refiere a un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalifático puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, espiro o puenteado. En una realización, el término "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C_3 - C_{12} monocíclico o un hidrocarburo C_7 - C_{12} bicíclico. En algunas realizaciones, cualquier anillo individual en un sistema anular bicíclico o tricíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifático adecuados incluyen, pero sin limitación, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Los ejemplos de grupos alifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, norbornilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

El término "cicloalifático" también incluye sistemas anulares policíclicos en los que el anillo carbocíclico no aromático puede "condensarse" a uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, siempre que el radical o punto de unión esté en el anillo carbocíclico no aromático.

El término "heterociclo" (o "heterociclilo" o "heterocíclico"), como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema anular en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado, que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, a través de esta divulgación, heterociclo se usa como un sinónimo de "heterociclo no aromático". En algunos casos, el término puede usarse en la expresión "heterociclo aromático", y en este caso, se refiere a un "grupo heteroarilo" como se define a continuación. El término heterociclo también incluye sistemas anulares heterocíclicos condensados, espiro o puenteados. A menos que se especifique otra cosa, un heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas realizaciones, el heterociclo tiene 3-18 miembros en el anillo en el que uno o más miembros del anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, azufre o nitrógeno, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. En otras realizaciones, un heterociclo puede ser un monociclo que tiene 3-7 miembros en el anillo (2-6 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos) o un biciclo que tiene 7-10 miembros en el anillo (4-9 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos). Los ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero sin limitación: adamantanilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" también incluye sistemas anulares policíclicos en los que el anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, siempre que el radical o punto de unión esté en el anillo heterocíclico.

Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, los siguientes monociclos: 2-tetrahidrofuranoílo, 3-tetrahidrofuranoílo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo; y los siguientes biciclos: 3-1H-

bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano, y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

5 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" (como en "anillo de arilo" o "grupo arilo"), usado en solitario o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo", se refiere a un sistema anular cabocíclico en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un grupo arilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y contener 6-18 miembros en el anillo. El término también incluye sistemas anulares policíclicos donde el anillo de arilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o con combinaciones de los mismos, siempre que el radical o punto de unión esté en el anillo de arilo. Los ejemplos de anillos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, tetralina, fluorenilo y antraceno. Un "aralquilo" opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como en la porción arilo. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, como se usa en esta divulgación, un aralquilo opcionalmente sustituido se une al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y está opcionalmente sustituido en la porción arilo. El mismo principio se aplica, por ejemplo, a un aralcoxi sustituido, que estará unido al resto de la molécula a través del oxígeno del alcoxi y sustituido en la porción arilo. Un ariloxialquilo sustituido estará unido al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y sustituido en el anillo de arilo, que a su vez, estará unido a la cadena alquilo a través de un átomo de oxígeno.

20 El término "heteroarilo" (o "heteroaromático" o "grupo heteroarilo" o "heterociclo aromático") usado en solitario o como parte de un resto mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a un sistema anular en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y contiene uno o más heteroátomos, en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique otra cosa, un sistema anular heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede tener un total de cinco a catorce miembros en el anillo. En una realización, todos los anillos en un sistema heteroarilo son aromáticos. También se incluyen en esta definición radicales heteroarilo donde el anillo de heteroarilo está condensado con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos aromáticos o no aromáticos, o combinaciones de los mismos, siempre que el radical o punto de unión esté en el anillo de heteroarilo. Un sistema 6,5 heteroaromático bicíclico, como se usa en el presente documento, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado a un segundo anillo de cinco miembros en el que el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros.

Los anillos heteroarilo incluyen, pero sin limitación los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, y los siguientes biciclos: bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzopirazinilo, benzopiranonilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo), e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 4-isoquinolinilo).

45 Como se usa en el presente documento, "ciclo" (o "cíclico", o "resto cíclico") incluye sistemas anulares mono, bi y tricíclicos, incluyendo cicloalifático, heterocíclico, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

Los sistemas anulares bicíclicos "condensados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos adjuntos en el anillo.

50 Los sistemas anulares bicíclicos "puenteados" comprenden dos anillos que comparten tres o cuatro átomos adyacentes en el anillo. Como se usa en el presente documento, el término "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena de átomos que conectan dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (normalmente, pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se denominan como "cabezas de puente". Los ejemplos de sistemas anulares bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.03.7]nonilo.

Los sistemas anulares bicíclicos "espiro" comparten únicamente un átomo del anillo (normalmente un átomo de carbono cuaternario).

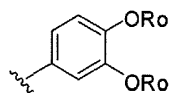
60 La expresión "átomo del anillo" se refiere a un átomo, tal como C, N, O o S que es parte del anillo de un grupo aromático, un grupo cicloalifático o un anillo de heteroarilo. Un "átomo del anillo sustituible" es un átomo de carbono o de nitrógeno del anillo unido al menos a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente con un grupo de sustituyentes adecuado. Por lo tanto, la expresión "átomo del anillo sustituible" no incluye los átomos de nitrógeno o de carbono del anillo que se comparten cuando dos anillos están condensados. Además, el "átomo del anillo sustituible" no incluye átomos de carbono o de nitrógeno del anillo cuando la estructura representa

que ya están unidos a uno o más restos distintos de hidrógeno y no está disponible ningún hidrógeno para la sustitución.

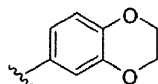
5 "Heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio, la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico, o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico o de heteroarilo, por ejemplo,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

10 Como se describe en el presente documento, dos casos independientes de una variable pueden tomarse junto con el átomo o átomos al que cada variable está unida para formar un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos a modo de ejemplo que se forman cuando dos casos independientes de un sustituyente se toman junto con el átomo o átomos al que cada variable está unida, incluyen, pero sin limitación los siguientes: a) dos casos independientes de un sustituyente que están unidos al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, donde ambos casos del sustituyente se toman
15 junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en el que el grupo se une al resto de la molécula por un único punto de unión; y b) dos casos independientes de un sustituyente que están unidos a diferentes átomos y se toman junto con ambos de estos átomos para formar un anillo de heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o arilo, en el que el anillo que está formado tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

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

D₁

25 estos dos casos de OR_o se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo que contiene oxígeno condensado de 6 miembros como en la Fórmula D2:

D₂

30 Se apreciará que otros diversos anillos puede formarse cuando dos casos independientes de un sustituyente se toman junto con el átomo o átomos a los que cada sustituyente está unido y que los ejemplos que se han descrito anteriormente no pretenden ser limitantes.

35 Como se describe en el presente documento, en algunas realizaciones, una cadena alquilo o alifática puede estar opcionalmente interrumpida con otro átomo o grupo. Esto significa que una unidad de metileno de la cadena alquilo o alifática puede reemplazarse opcionalmente con dicho otro átomo o grupo. A menos que se especifique otra cosa, los reemplazos opcionales forman un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales pueden producirse tanto en la cadena y/o en el extremo de la cadena; es decir, tanto en el punto o puntos de unión al resto de la molécula como en el extremo terminal. Dos reemplazos opcionales también pueden estar adyacentes entre sí en una cadena, siempre que dé como resultado un compuesto químicamente estable. A menos que se especifique otra cosa, si el reemplazo o interrupción se produce en un extremo terminal de la cadena, el átomo de reemplazo
40 está unido a un H en el extremo terminal. Por ejemplo, si

-CH₂CH₂CH₃ se interrumpió opcionalmente con -O-, el compuesto resultante puede ser

45 -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂OH. En otro ejemplo, si el enlazador divalente

-CH₂CH₂CH₂- se interrumpió opcionalmente con -O-, el compuesto resultante puede ser

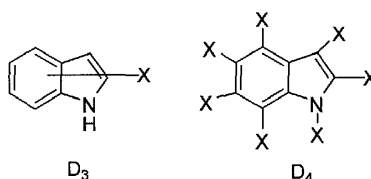
50 -OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, o -CH₂CH₂O-. Los reemplazos opcionales también pueden reemplazar completamente todos los átomos de carbono en una cadena. Por ejemplo, un C₃ alifático puede reemplazarse opcionalmente por -N(R^S)-, -C(O)-, y -N(R^S)- para formar N(R^S)C(O)N(R^S)- (una urea).

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

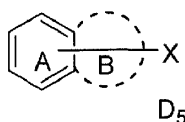
En general, el término "geminal" se refiere a la colocación de sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en el que los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

Las expresiones "terminalmente" e "internamente" se refieren a la ubicación de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente no unido adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^XO(O)C$ -alquilo, es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el centro de un sustituyente en el extremo del sustituyente unido al resto de la estructura química. Alquilarcoxi (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ - o alquil- $O(CO)$ -) y alquilarcoxiarilo (por ejemplo, alquil- $C(O)O$ -aril- o alquil- $O(CO)$ -aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

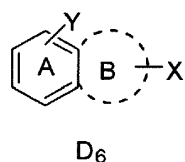
Como se describe en el presente documento, un enlace dibujado a partir de un sustituyente al centro de un anillo dentro de un sistema multianular (como se muestra a continuación), representa la sustitución del sustituyente en cualquier posición sustituible en cualquiera de los anillos dentro el sistema anular múltiple. Por ejemplo, la fórmula D3 representa una posible sustitución en cualquiera de las posiciones mostradas en la fórmula D4:



Esto también se aplica a sistemas anulares múltiples condensados a sistemas anulares opcionales (que se representarán por líneas discontinuas). Por ejemplo, en la Fórmula D5, X es un sustituyente opcional tanto para el anillo A como para el anillo B.



Sin embargo, si dos anillos en un sistema de anillo múltiple tienen cada uno diferentes sustituyentes dibujados desde el centro de cada anillo, entonces, a menos que se indique otra cosa, cada sustituyente representa únicamente la sustitución en el anillo al que está unido. Por ejemplo, en la Fórmula D6, Y es un sustituyente opcional para el anillo A únicamente, y X es un sustituyente opcional para el anillo B únicamente.



Como se usa en el presente documento, los términos "alcoxi" o "alquilitio" se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi," por ejemplo, O-alquilo) o un átomo de azufre ("alquilitio," por ejemplo, S-alquilo). Las expresiones "alcoxialquilo" C_{n-m} , "alcoxialqueno" C_{n-m} , "alcoxialifático" C_{n-m} , y "alcoxialcoxi" C_{n-m} se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos alcoxi, en los que el número total de carbonos entre el alquilo y alcoxi, alqueno y alcoxi, alifático y alcoxi o alcoxi y alcoxi, como puede ser el caso, está entre los valores de n y m. Cuando estos restos están opcionalmente sustituidos, pueden estar sustituido en cualquiera de las porciones en ambos lados del oxígeno o azufre. Por ejemplo, un alcoxialquilo C_4 opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, $-CH_2CH_2OCH_2(Me)CH_3$ o $-CH_2(OH)OCH_2CH_2CH_3$; un alcoxialqueno C_5 puede ser, por ejemplo, $=CHCH_2OCH_2CH_2CH_3$ o $CHCH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Las expresiones "ariloxi", "arilitio", "benciloxi" o "benciltio", se refieren a un grupo arilo o bencilo unido a la molécula, o a otra cadena o anillo, a través de un átomo de oxígeno ("ariloxi", "benciloxi," por ejemplo, -O-Ph, -OCH₂Ph) o de azufre ("arilitio," por ejemplo, -S-Ph, -S-CH₂Ph). Por ejemplo, los términos "ariloxialquilo", "benciloxialquilo" "ariloxialqueno" y "ariloxialifático" se refieren a alquilo, alqueno o alifático, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos ariloxi o benciloxi, como puede ser el caso. En este caso, el número de átomo para cada arilo, ariloxi, alquilo, alqueno o alifático se indicará por separado. Por lo tanto, un ariloxi(alquilo C_{1-4}) de 5-6 miembros es un anillo de arilo de 5-6 miembros, unido a través de un átomo de oxígeno a una cadena alquilo C_{1-4} que, a su vez, se une al resto de la molécula a través del carbono terminal de la cadena alquilo C_{1-4} .

Un "aralquilo" opcionalmente sustituido puede estar potencialmente sustituido tanto en la porción alquilo como la porción arilo. A menos que se indique otra cosa, como se usa en esta divulgación, un aralquilo opcionalmente sustituido se une al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y está opcionalmente sustituido en la porción arilo. El mismo principio se aplica, por ejemplo, a un aralcoxi sustituido, que estará unido al resto de la molécula a

través del oxígeno del alcoxi y sustituido en la porción arilo. Un ariloxialquilo sustituido estará unido al resto de la molécula a través de la cadena alquilo y estará sustituido en el anillo de arilo, que a su vez, estará unido a la cadena alquilo a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, un grupo ariloxi(alquilo C₃) de 6 miembros opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, $-(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ [p-(MeO)-Ph]; un heteroariloxi(alquilo C₄) de 6 miembros opcionalmente sustituido puede ser, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-(3\text{-F-2-piridilo})$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(5,6\text{-dimetil-1,3-pirimidina})$. Si la cadena alquilo en el grupo "aralquilo" también está sustituida se indicará específicamente. Por ejemplo, un heteroariloxi(alquilo C₄) de 6 miembros opcionalmente sustituido que también está opcionalmente sustituido en el alquilo se denominará como "un heteroariloxi(alquilo C₄) de 6 miembros opcionalmente sustituido, en el que dicha cadena alquilo C₄ está opcionalmente sustituida". Un ejemplo de éste último grupo puede ser 5, 6-dimetil-1,3-pirimidin-O-CF(CH₃)-CH(OH)CH₂, en el que la cadena alquilo está sustituida con F y con -OH.

Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a F, Cl, Br o I.

Las expresiones "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalquilo C₁₋₃ puede ser CFHCH₂CHF₂ y un haloalcoxi C₁₋₂ puede ser -OC(Br)HCHF₂. Este término incluye grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere a -CN o -C=N.

Las expresiones "cianoalquilo", "cianoalqueno", "cianoalifático", y "cianoalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos ciano. Por ejemplo, un cianoalquilo C₁₋₃ puede ser -C(CN)₂CH₂CH₃ y un cianoalqueno C₁₋₂ puede ser =CHC(CN)H₂.

Como se usa en el presente documento, un grupo "amino" se refiere a NH₂.

Las expresiones "aminoalquilo", "aminoalqueno", "aminoalifático" y "aminoalcoxi" se refieren a alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos amino. Por ejemplo, un aminoalquilo C₁₋₃ puede ser -CH(NH₂)CH₂CH₂NH₂ y un aminoalcoxi C₁₋₂ puede ser -OCH₂CH₂NH₂.

Las expresiones "hidroxilo" o "hidroxi" se refieren a -OH.

Las expresiones "hidroxialquilo", "hidroxialqueno", "hidroxialifático" e "hidroxialcoxi" se refieren alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, como puede ser el caso, sustituidos con uno o más grupos -OH. Por ejemplo, un hidroxialquilo C₁₋₃ puede ser -CH₂(CH₂OH)CH₃ y un hidroxialcoxi C₄ puede ser -OCH₂C(CH₃)(OH)CH₃.

Como se usa en el presente documento, un "aróilo" o "heteroaróilo" se refiere a un -C(O)-arilo o un -C(O)-heteroarilo. La porción arilo y heteroarilo del aróilo o heteroaróilo está opcionalmente sustituida como se ha definido previamente.

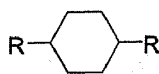
Como se usa en el presente documento, un "carbonilo", usado en solitario o junto con otro grupo, se refiere a C(O)- o -C(O)H. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, un "alcoxicarbonilo," se refiere a un grupo tal como -C(O)O(alquilo).

Como se usa en el presente documento, un "oxo" se refiere a =O, en el que oxo está normalmente, pero no siempre, unido a un átomo de carbono (por ejemplo, también puede estar unido a un átomo de azufre que forma un sulfóxido o una sulfona). Una cadena alifática puede interrumpirse opcionalmente por un grupo carbonilo o puede estar sustituida opcionalmente por un grupo oxo, y ambas expresiones se refieren a los mismos: por ejemplo, -CH₂-C(O)-CH₃.

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

En todas las demás situaciones, un "enlazador", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente en el que las dos valencias libres están en átomos diferentes (por ejemplo, carbono o heteroátomo) o están en el mismo átomo, pero pueden sustituirse por dos sustituyentes diferentes. Por ejemplo, un grupo metileno puede ser un enlazador de alquilo C₁ (-CH₂-) que puede estar sustituido por dos grupos diferentes, uno para cada una de las valencias libres (por ejemplo, como en Ph-CH₂-Ph, en el que metileno actúa como un enlazador entre dos anillos de fenilo). El etileno puede ser un enlazador de alquilo C₂ (-CH₂CH₂-) en el que las dos valencias libres están en diferentes átomos. El grupo amida, por ejemplo, puede actuar como un enlazador cuando se coloca en una posición interna de una cadena (por ejemplo, -CONH-). Un enlazador puede ser el resultado de la interrupción de una cadena alifática por ciertos grupos funcionales o del reemplazo de unidades de metileno en dicha cadena por dichos grupos funcionales. Por ejemplo, un enlazador puede ser una cadena alifática C₁₋₆ en la que hasta dos unidades de metileno están sustituidas por -C(O)- o NH- (como en -CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- o -CH₂-NH-C(O)-CH₂-). Una manera alternativa de definir los mismos grupos -CH₂-NH-CH₂-C(O)-CH₂- y -CH₂-NH-C(O)-CH₂- es como una cadena alquilo

C₃ opcionalmente interrumpida por hasta dos restos -C(O)- o NH-. Los grupos cíclicos también pueden formar enlazadores: por ejemplo, un 1,6-ciclohexanodiilo puede ser un enlazador entre dos grupos R, como en



5 Los grupos divalentes del tipo =CH-R o =C-R₂, en los que ambas valencias libres están en el mismo átomo y están unidas al mismo sustituyente, también son posible. En este caso, se denominarán por sus nombres aceptados por la IUPAC. Por ejemplo, un alquilideno (tal como, por ejemplo, un metilideno (=CH₂) o un etilideno (=CH-CH₃)) no se incluirá por la definición de un enlazador en esta divulgación.

10 La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios activos deseados en un compuesto multifuncional. En ciertas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, o preferiblemente todas, las siguientes características: a) reacciona selectiva con un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que sea estable a las reacciones que se producen en uno o más de los demás sitios reactivos; y b) puede eliminarse selectivamente con un buen rendimiento por reactivos que no ataquen al grupo funcional regenerado. Los grupos protectores a modo de ejemplo se detallan en Greene, T.W., Wuts, P.G. en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999. La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos del nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características que se han ilustrado anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P.G. en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que está asociado a un grupo alifático o aromático como se define en el presente documento y se somete a desplazarse por un ataque nucleófilo por un nucleófilo.

30 Como se usa en el presente documento, "agente de acoplamiento amida" o "reactivo de acoplamiento amida" se refiere a un compuesto que reacciona con el resto hidroxilo de un resto carboxi, volviéndolo así susceptible a un ataque nucleófilo. Los agentes de acoplamiento amida a modo de ejemplo incluyen DIC (diisopropilcarbodiimida), EDCI (1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), DCC (diciclohexilcarbodiimida), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio), pyBOP (Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio), etc.

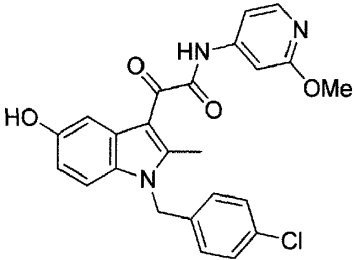
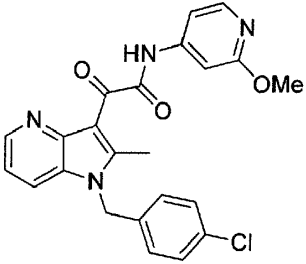
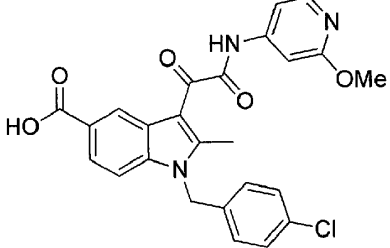
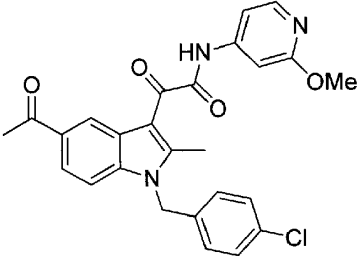
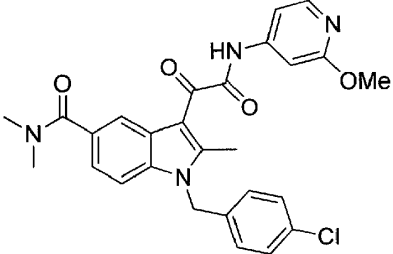
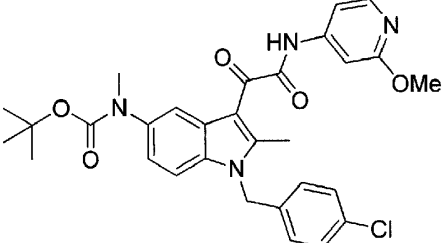
35 Los compuestos de la invención se definen en el presente documento por sus estructuras químicas y/o sus nombres químicos. Cuando un compuesto se denomina tanto por una estructura química como un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

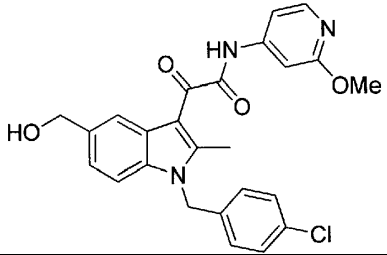
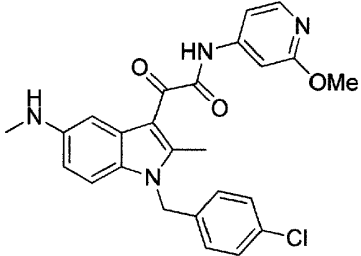
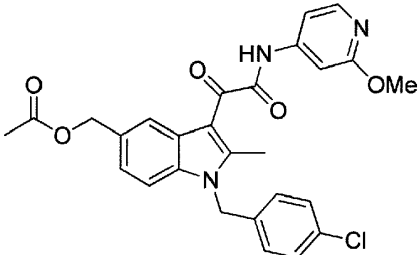
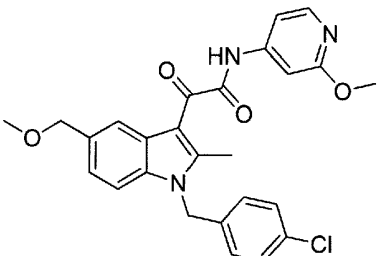
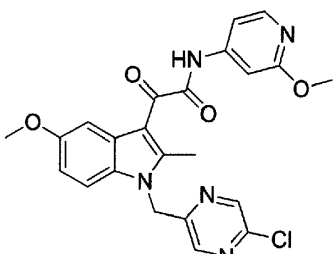
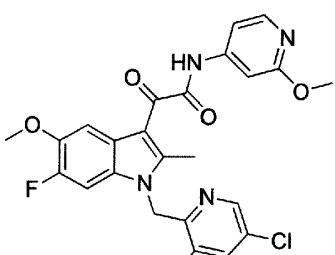
40 En un aspecto, la invención se refiere a los compuestos 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 seleccionados entre la Tabla 1 anteriormente en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la Tabla 1-2 que se indica a continuación distintos de los compuestos 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100, son compuestos comparativos.

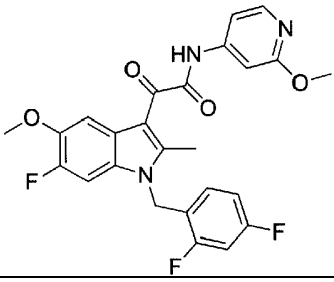
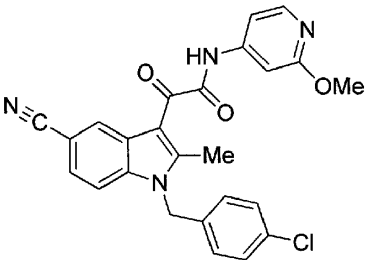
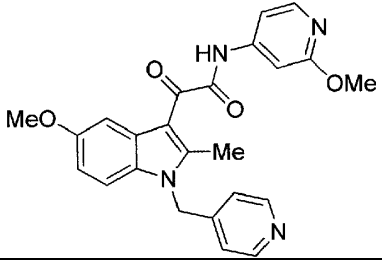
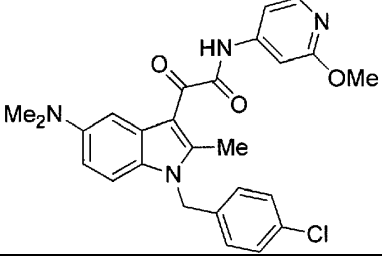
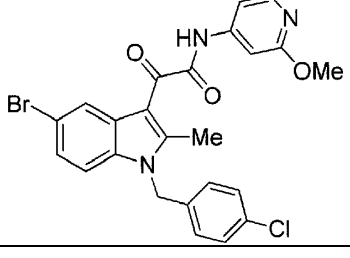
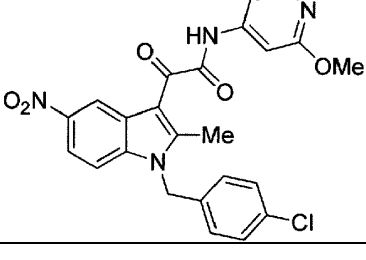
45

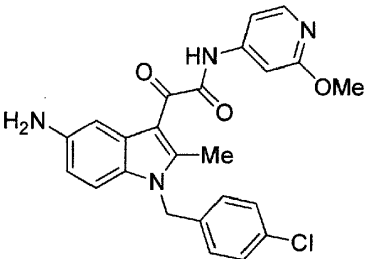
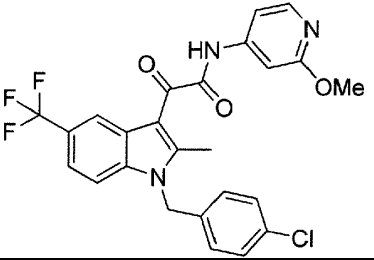
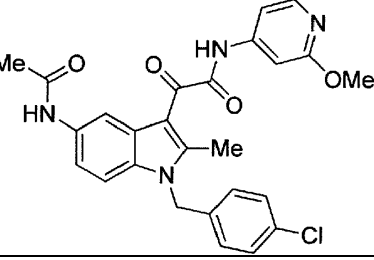
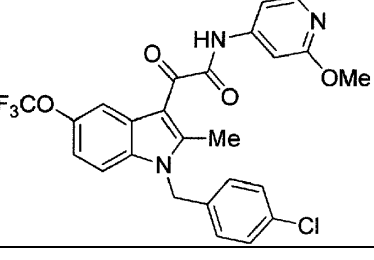
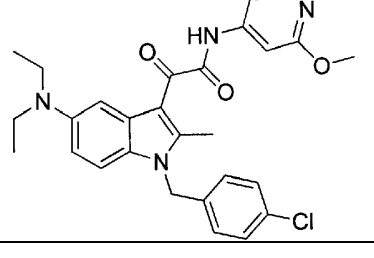
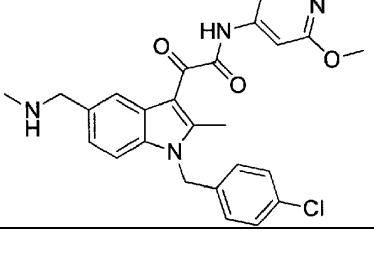
Tabla 1-2

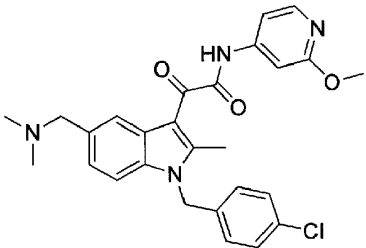
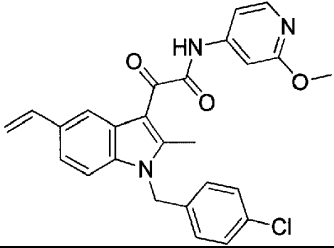
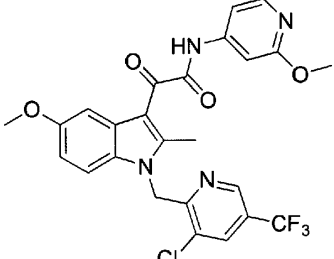
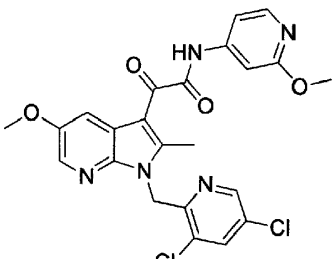
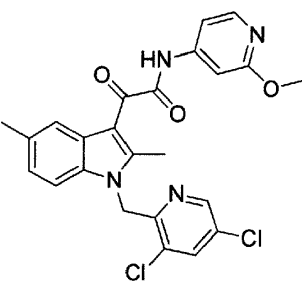
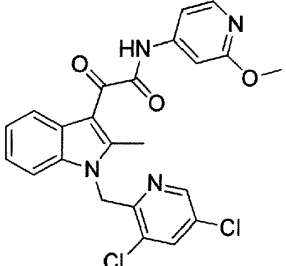
Estructura	Número de Compuesto
	1

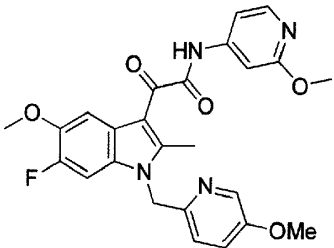
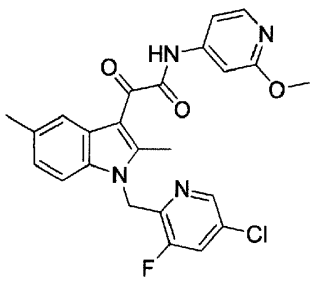
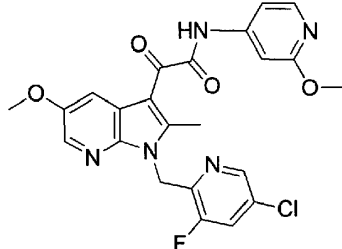
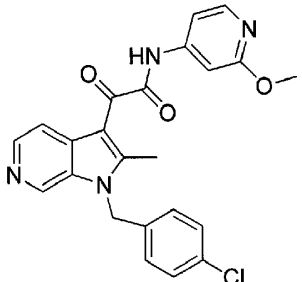
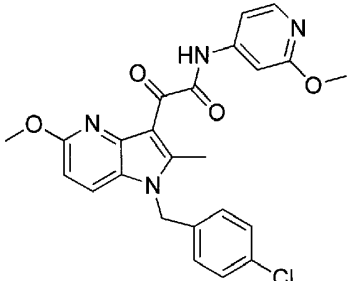
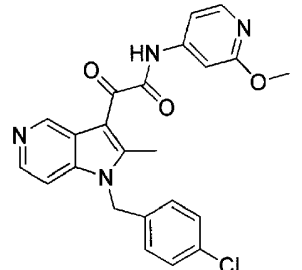
	2
	3
	4
	5
	6
	7

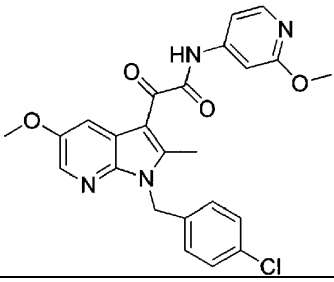
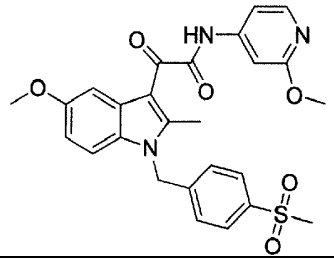
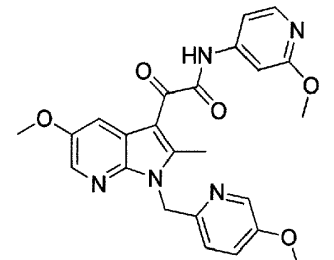
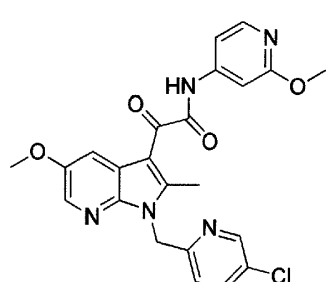
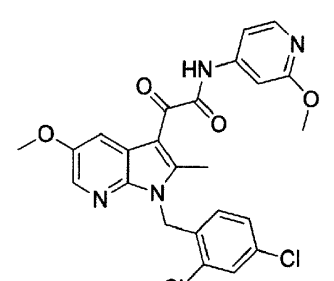
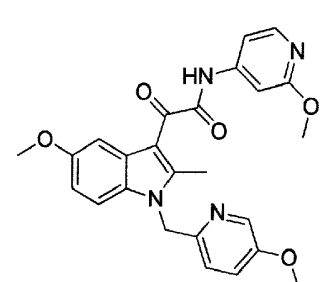
	8
	9
	10
	11
	12
	13

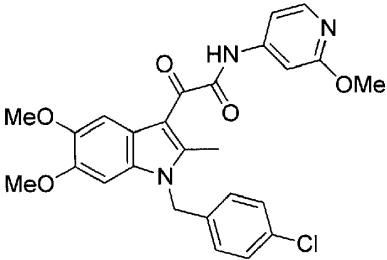
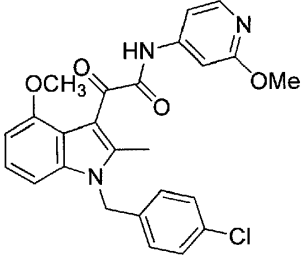
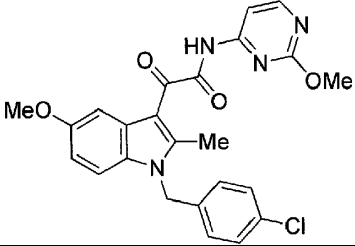
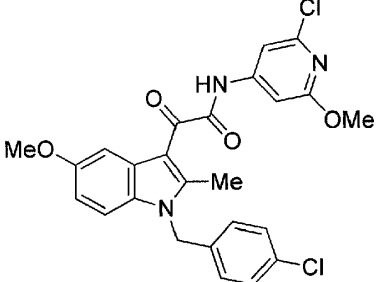
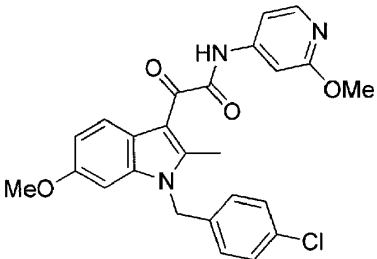
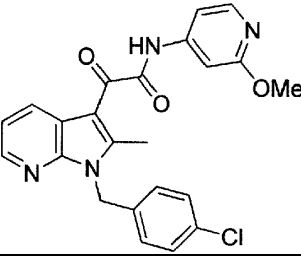
	14
	15
	16
	17
	18
	19

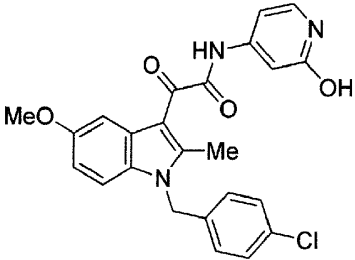
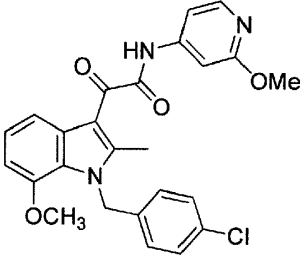
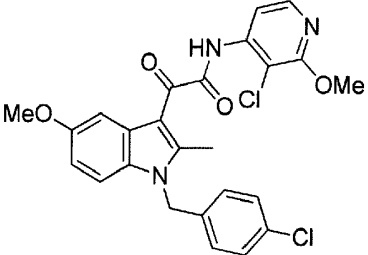
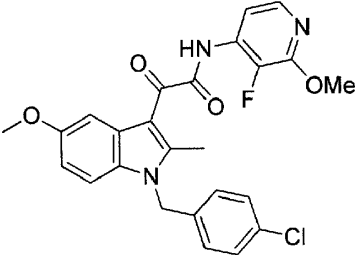
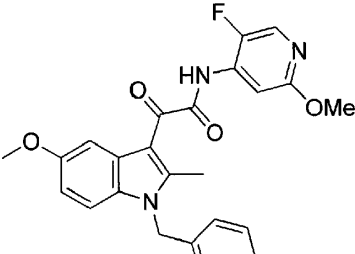
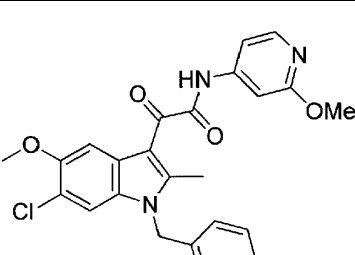
	20
	21
	22
	23
	24
	25

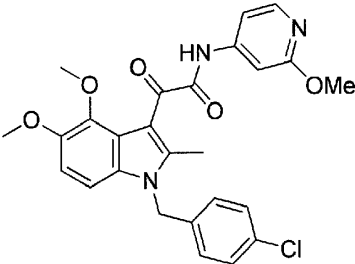
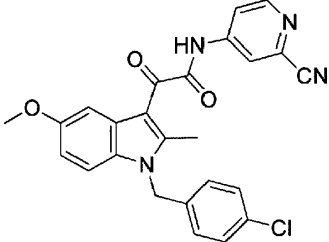
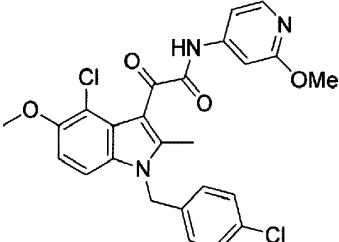
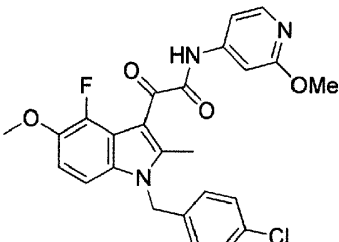
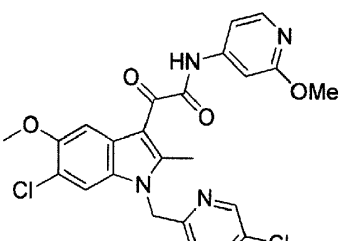
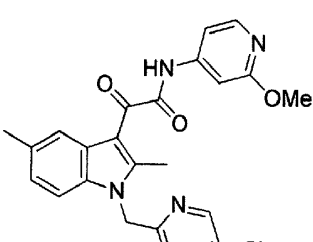
	26
	27
	28
	29
	30
	31

	32
	33
	34
	35
	36
	37

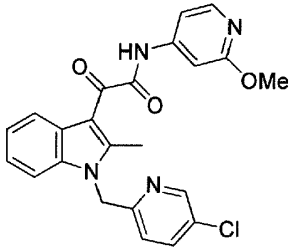
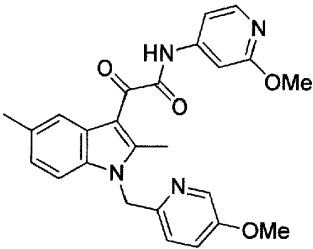
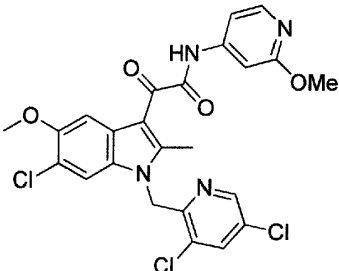
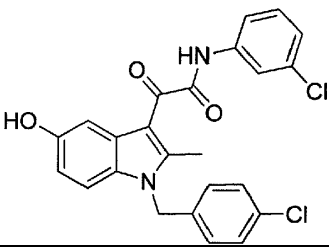
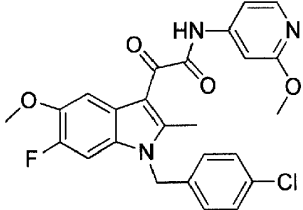
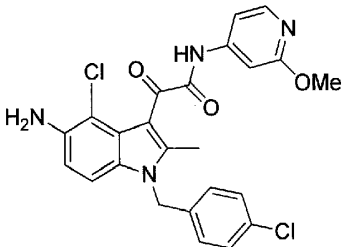
	38
	39
	40
	41
	42
	43

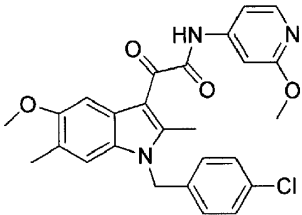
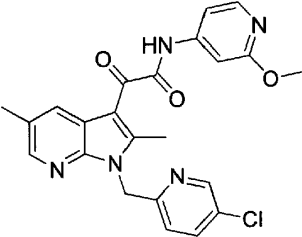
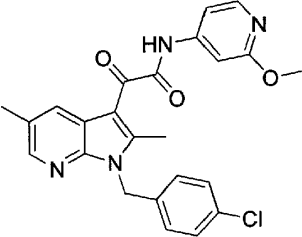
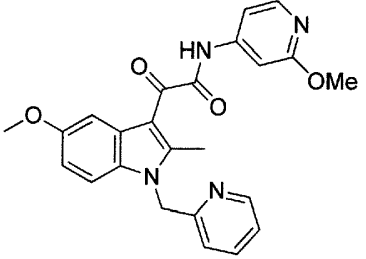
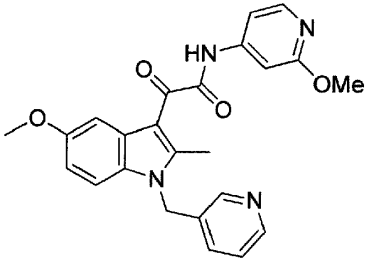
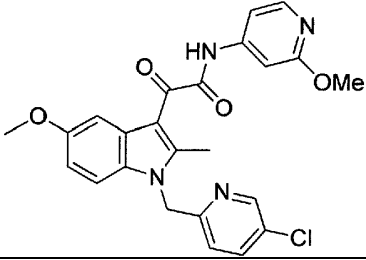
	44
	45
	46
	47
	48
	49

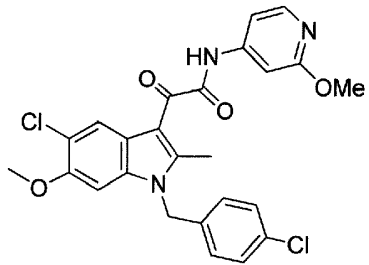
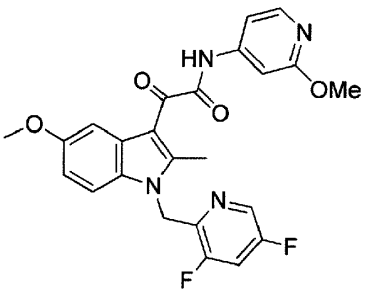
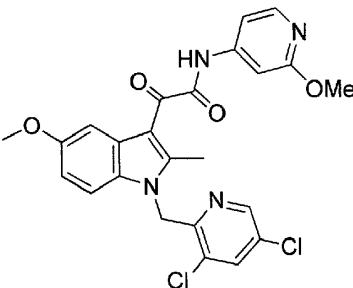
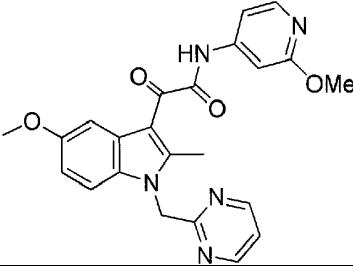
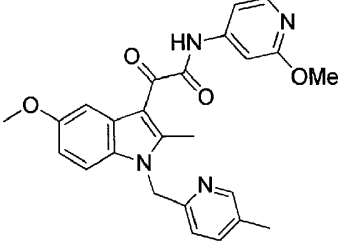
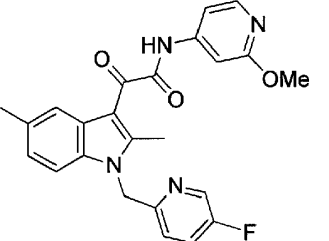
	50
	51
	52
	53
	54
	55

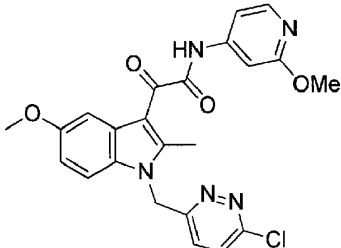
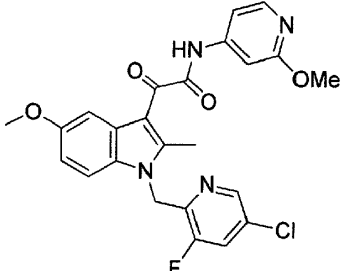
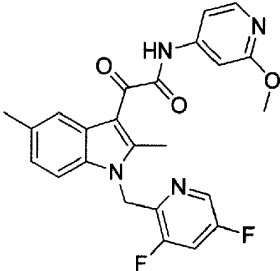
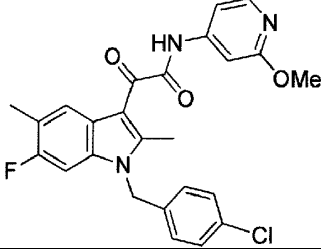
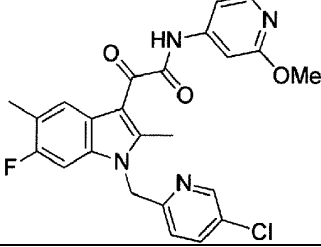
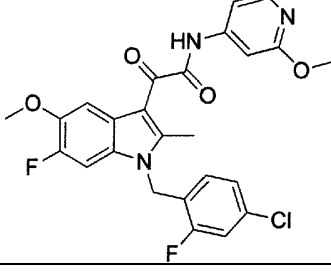
	56
	57
	58
	59
	60
	61

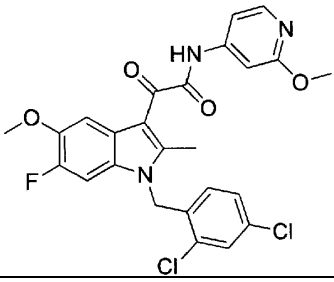
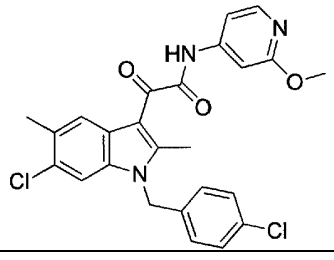
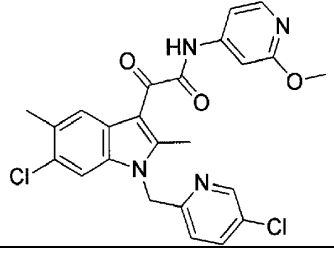
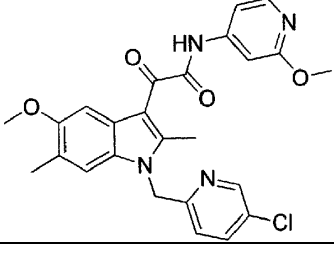
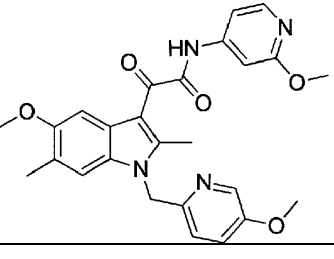
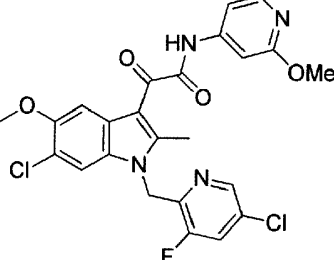
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)OC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)[N+](=O)[O-]</chem>	62
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)Cl)C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	63
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)OC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)F</chem>	64
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)N)C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	65
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)N(C)C)C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	66
<chem>CN1C(=O)C(=C(C1)CNC2=CC=C(C=C2)OC)C(=O)C3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	67

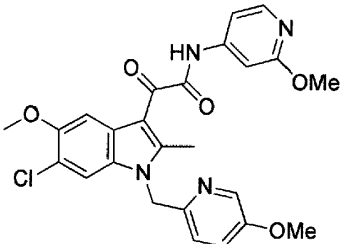
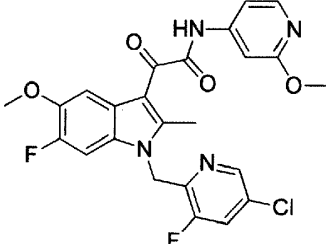
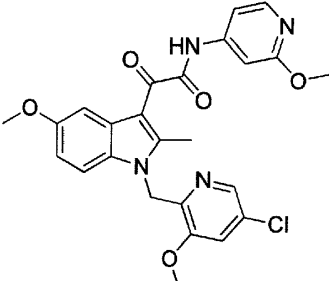
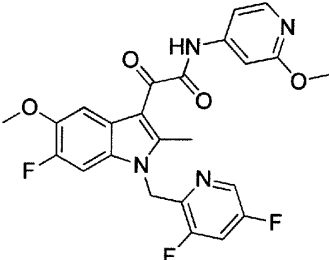
	68
	69
	70
	71
	72
	73

	74
	75
	76
	77
	78
	79

	80
	81
	82
	83
	84
	85

	86
	87
	88
	89
	90
	91

	92
	93
	94
	95
	96
	97

	98
	99
	100
	101

En otra realización, los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre aquellos con el número de compuesto 29, 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87.

- 5 En otra realización, los compuestos de la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se seleccionan entre aquellos con los números de compuesto 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87. En una realización más, el compuesto muestra ventajosamente uno o más de los atributos seleccionados (i) disminución de la afinidad para la unión al receptor de CB1, (ii) disminución de la inhibición del canal hERG, o (iii) perfil de mayor exposición de plasma, véase, por ejemplo, las Tablas 4, 5 y 6. Aún en otra realización adicional, el compuesto muestra ventajosamente uno o más de los atributos seleccionados (i) un descenso de la afinidad para la unión al receptor de CB1 en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos, (ii) un descenso de la inhibición del canal hERG en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos, o (iii) perfil de mayor exposición de plasma en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos.

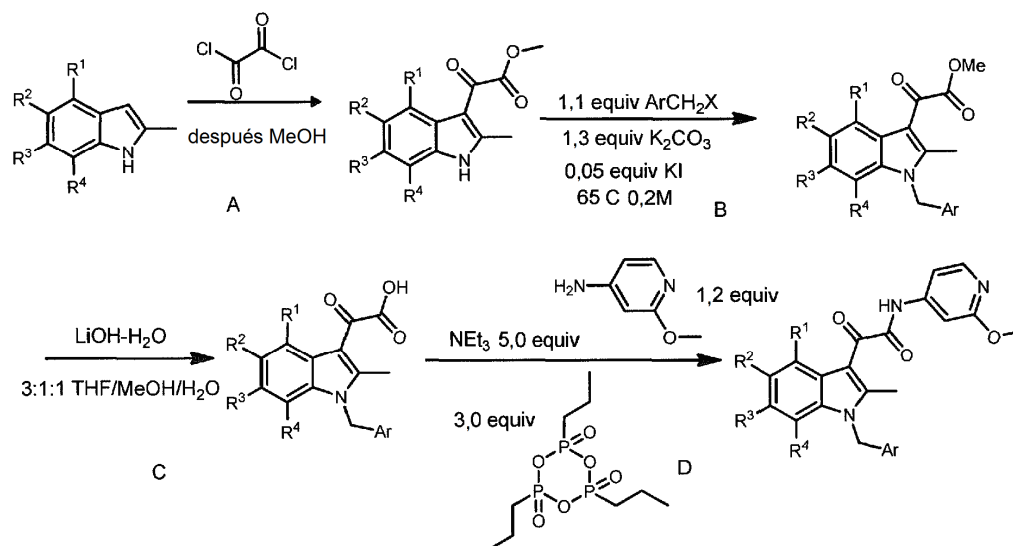
15 **Métodos para preparar los compuestos:**

- Los compuestos de las Tablas 1 y 1-2 pueden prepararse de acuerdo con los esquemas y ejemplos representados y descritos a continuación. A menos que se especifique otra cosa, los materiales de partida y los diversos intermedios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, pueden prepararse a partir de compuestos disponibles, o pueden prepararse usando métodos de síntesis ya conocidos.

20

Métodos de síntesis generales y esquemas de síntesis generales

Los procedimientos de síntesis generales para los compuestos de esta invención y los compuestos comparativos se describen a continuación. Los esquemas de síntesis se presentan como ejemplos y no limitan el alcance de la invención de ningún modo.

RUTAS SINTÉTICAS GENERALES Y PROCEDIMIENTOS**Ruta general 1: (contiene los procedimientos generales A, B, C y D)**

10

Formación de indol 3-cetoéster (Procedimiento General A)

A una solución a 0 °C del indol apropiado (1,0 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se le añadió dicloruro de oxalilo puro (2,0 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después de lo cual el análisis por LCMS del producto de metanólisis indicó la conversión completa en el cloruro de ácido (por la presencia de metil cetoéster). La reacción se concentró a sequedad, se reconstituyó en diclorometano (0,1 M), se enfrió a 0 °C y después se trató con exceso de metanol (10-30 equiv.). El producto se aisló por filtración del precipitado observado o se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar el cetoéster correspondiente en forma de un sólido.

15

N-alkilación de indol 3-cetoéster (Procedimiento General B)

Una suspensión del indol 3-cetoéster (1,0 equiv.), bromuro o cloruro de bencilo apropiado (1,1 equiv.), yoduro potásico (0,05 equiv.) y carbonato potásico (1,3 equiv.) se calentó a 65 °C en *N,N* dimetilformamida o acetonitrilo (0,1-0,2 M) hasta que el análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción (2-5 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto de alquilación deseado.

20

Saponificación de indol 3-cetoéster (Procedimiento General C)

A una solución a 0 °C del indol 3-cetoéster *N*-alquilado en 3:1:1 de THF:metanol:agua (0,1 M) se le añadió hidróxido de litio monohidrato sólido (1,5 equiv.). La reacción se controló por un análisis por LCMS hasta la finalización (0,2-3 horas), después de lo cual el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se diluyó en agua. Esta solución se lavó con acetato de etilo (1-3x), y la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 3 M de ácido clorhídrico (1,5 equiv.), se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar el cetoácido *N*-alquilado deseado en forma de un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

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

A una solución a temperatura ambiente de indolo-3-cetoácido *N*-alquilado (1,0 equiv.) en acetonitrilo o DMF (0,1-0,2 M) se le añadieron sucesivamente trietilamina (5,0 equiv.), 2-metoxipiridin-4-amina (1,2 equiv.), y una solución al 50 % en acetato de etilo de trímero cíclico de anhídrido del ácido 1-propanofosfónico (T3P) (3,0 equiv.). La reacción

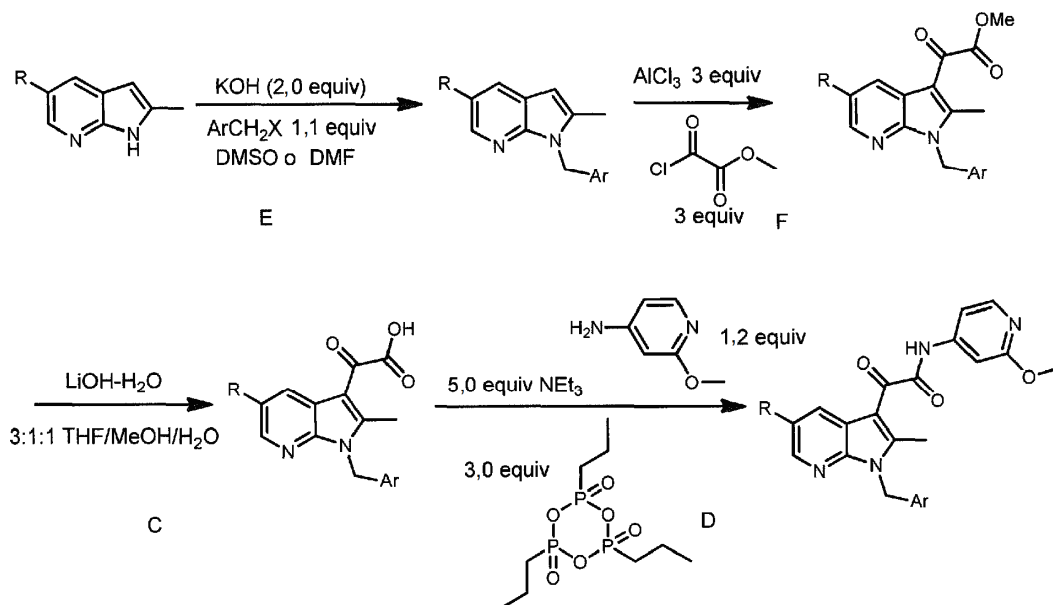
40

45

se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 60 °C mientras se controló la finalización de la reacción (1-12 horas). La reacción se diluyó en salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos o una solución 7:1 de acetonitrilo/metanol en diclorometano. La 3-cetoamida *N*-alquilada deseada se aisló en forma de un sólido.

5

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



***N*-Alquilación del núcleo de azaindol (Procedimiento General E)**

10

A una solución a 0 °C del azaindol apropiado (1,0 equiv.) en DMSO o DMF (0,2-0,3 M) se le añadió hidróxido potásico en polvo (2,0 equiv.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, después de lo cual se añadió el bromuro o cloruro de bencilo apropiado (1,1 equiv.). La mezcla se controló mediante análisis por LCMS hasta la finalización (1-4 horas), después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el azaindol *N*-alquilado deseado.

15

Acilación de Friedel-Crafts de azaindol *N*-alquilado (Procedimiento General F)

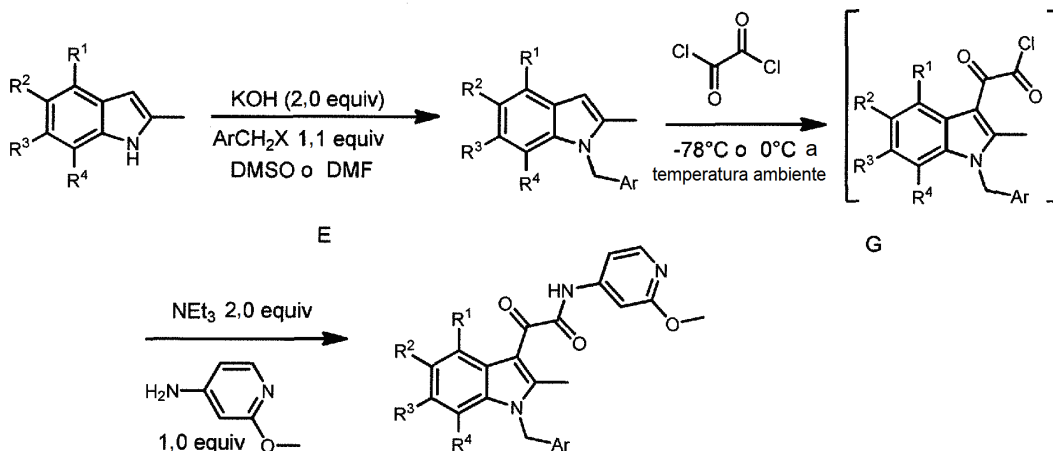
20

A una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (3,0 equiv.) en diclorometano (0,1 M) a 0 °C se le añadió una solución de azaindol *N*-alquilado (1,0 equiv.) en diclorometano (0,1 M). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora, después de lo cual se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (3,0 equiv.). La solución o suspensión resultante (para casos de reacciones no homogéneas, se añadieron 1-2 ml de acetonitrilo para solubilizar la mezcla de reacción) se agitó a temperatura ambiente con control por LCMS hasta que se consiguió la finalización o la reacción (1-12 horas). Después, la reacción se vertió en hielo-agua, se extrajo con diclorometano (3 x), se secó (sulfato sódico) y se concentró. El material se usó en bruto o se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el azaindol 3-cetoéster *N*-alquilado deseado. (En ciertos casos, el ácido es el producto principal observado con únicamente una traza del producto de éster presente).

25

30

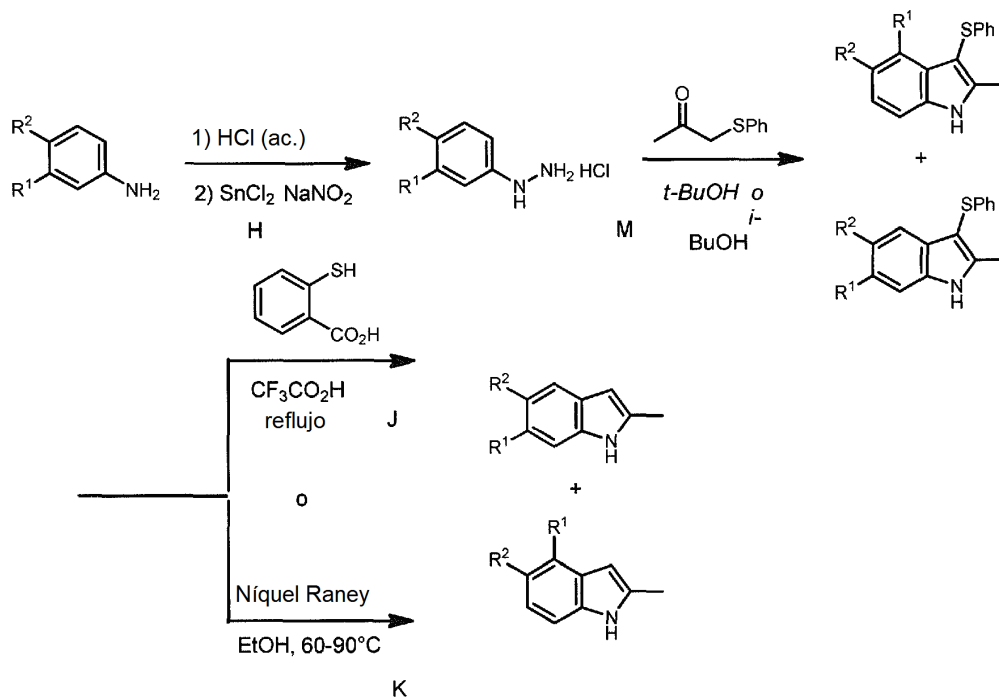
Ruta general 3: (contiene los procedimientos generales E y G)



Formación directa de indolo-3 cetoamida N-alkilada (Procedimiento General G):

- 5 A una solución enfriada (-78 °C o 0 °C) del indol apropiado (1,0 equiv.) en diclorometano (0,05-0,1 M) se le añadió cloruro de oxalilo (1-2 equiv.). El avance de la reacción se controló por LCMS (metanol como disolvente para alícuota) indicando la presencia de un intermedio de cetocloruro de ácido. La reacción se concentró a sequedad, se reconstituyó en diclorometano (0,05-0,1 M) y se enfrió a 0 °C. A esta mezcla enfriada se le añadió sucesivamente 2-metoxipiridin-4-amina (1,0 equiv.), seguido de trietilamina (2,0 equiv.). El avance de la reacción se controló por LCMS para determinar la finalización (30-60 minutos), después de lo cual la reacción se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto indolo-3-cetoamida N-alkilado deseado en forma de un sólido.

Ruta general 4: Construcciones núcleo de indol/azaindol (contiene los procedimientos generales H, J, K y M)



15 **Formación de aril hidrazina (Procedimiento General H)**

- 20 Una solución de la anilina (1,0 equiv.) en ácido clorhídrico concentrado (2,0-3,0 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de nitrito sódico (1,1-1,2 equiv.) en agua (4 M) se añadió gota a gota durante 45 minutos, mientras se mantuvo una temperatura interna de <5 °C.

Después de una hora más de agitación a 0 °C, se añadió una solución de dicloruro de estaño (II) dihidrato (4,2 equiv.) en ácido clorhídrico concentrado (~6 M). La reacción se dejó en agitación y se calentó hasta la temperatura ambiente, después se almacenó a 5 °C durante una noche (12 horas). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x), después con etanol (3 x) y se secó vigorosamente para dar la sal clorhidrato de arilhidrazina deseada.

Ciclación de indol (Procedimiento General M)

Una suspensión del clorhidrato de arilhidrazina (1,4 equiv.) y tiofenil acetona (1,0 equiv.) en terc-butanol o alcohol isobutílico (0,5 M) se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua (2 x 50 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto de indol 3-tiofenilo apropiado.

Desulfurización de derivados de 3-tiofenil indol (Procedimiento General J)

Una suspensión del 3-tiofenil indol (1,0 equiv.) y ácido 2-mercaptobenzoico (2,0 equiv.) y en ácido trifluoroacético (0,1-0,2 M) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual el ácido trifluoroacético se retiró por evaporación rotatoria. El residuo restante se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución 1 N de hidróxido sódico (2 x), se lavó con agua (3 x), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el indol deseado en forma de un sólido.

Desulfurización de derivados de 3-tiofenil indol (Procedimiento General K)

A una solución del 3-tiofenil indol (1,0 equiv.) en etanol (0,1 M) se le añadió una suspensión de Níquel Raney en agua (20-30 equiv.). La suspensión se calentó a 90 °C mientras se controló por LCMS para determinar la finalización de la reacción (1-5 horas), después de lo cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos para proporcionar el indol deseado en forma de un sólido.

Sales farmacéuticamente aceptables:

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto seleccionado de la Tabla 1. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos seleccionados de la Tabla 1 o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga en el precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En otras realizaciones, las sales pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto en una etapa sintética separada.

Cuando el compuesto seleccionado de la Tabla 1 es ácido o contiene un bioisómero suficientemente ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son sales preparadas a partir de bases no tóxicas, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganesa, potasio, sodio, cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto seleccionado de la Tabla 1 es básico o contiene un bioisómero suficientemente básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico,

mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y ácido tartárico. Otras sales a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables que se han descrito anteriormente y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas, se describe más completamente por Berg et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977: 66:1-19.

Composiciones farmacéuticas y métodos administración:

Los compuestos divulgados en el presente documento, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, se pueden formular como composiciones farmacéuticas o "formulaciones".

En un segundo aspecto, la invención comprende una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha tratado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente terapéutico adicional. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional que se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de los receptores de cannabinoides, agonistas de los receptores de opiáceos, agentes antiinfecciosos, bloqueadores de los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio de tipo N, anestésicos locales, agonistas y antagonistas de VR1, agentes utilizados para las migrañas, agentes tópicos utilizados en el tratamiento del prurito localizado, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de los receptores de nicotina y terapias de reemplazo de nicotina), agentes para TDA/TDAH, agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas de opioides, agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, tales como benzodiazepinas y beta-bloqueantes, agentes antihipertensores tales como inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la renina, vasodilatadores, agentes utilizados para tratar el glaucoma, tales como mióticos de acción directa (agonistas colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de la colinesterasa), inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas adrenérgicos selectivos, diuréticos osmóticos, antidepresivos tales como ISRS, antidepresivos tricíclicos y antidepresivos dopaminérgicos, agentes de mejora cognitiva, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antieméticos (por ejemplo, antagonistas de 5HT3), agentes neuroprotectores, agentes neuroprotectores actualmente bajo investigación, medicamentos antipsicóticos, agentes utilizados para la esclerosis múltiple, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), modificadores de la respuesta biológica (BRM), inhibidores selectivos de la COX-2, inhibidores de la COX-1, inmunosupresores, inhibidores de PDE4, corticosteroides, antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H2, inhibidores de bomba de protones, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, agonistas nicotínicos del receptor de acetilcolina, antagonistas de los receptores P2X3, agonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, moduladores de los canales de potasio, moduladores de GABA, agentes anticancerosos, tales como inhibidores de la tirosina quinasa, fármacos antihiperlipidemia, agentes supresores del apetito, medicamentos antidiabéticos, tales como insulina, agentes GI (gastrointestinales) y moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal, solvato, co-cristal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente. Vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto usado dependerá de los medios y el fin para el cual el compuesto seleccionado de la tabla 1 se esté formulando. En general, los disolventes se seleccionan sobre la base de los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (por ejemplo, GRAS, generalmente considerados seguros) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., PEG400, PEG300) etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden también incluir otros tipos de excipientes, tales como uno o más tampones, agentes estabilizantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, aglutinantes, agentes de suspensión, disgregantes, cargas, adsorbentes, recubrimientos (por ejemplo, entéricos o de liberación lenta), conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante al fármaco (es decir, un compuesto seleccionado de la tabla 1 o composición farmacéutica del mismo) o auxiliar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

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

El compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se formulan normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar el cumplimiento del paciente con el régimen prescrito. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos seleccionados de la Tabla 1, o una sal, solvato, co-cristal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por diversas vías y tipos de administración. Pueden existir diversas formas de dosificación para el mismo compuesto, ya que diferentes afecciones médicas pueden justificar diferentes vías de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una única forma de dosificación variará en función del sujeto tratado y el modo de administración concreto. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo destinada para administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo mezclado con una cantidad adecuada y conveniente del material transportador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución con el fin de que se puede producir la infusión de un volumen adecuada a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h. Como proposición general, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del inhibidor administrada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg por dosis, es decir, de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz del compuesto que se va a administrar se regirá por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para aliviar, curar o tratar la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas.

Las composiciones farmacéuticas seleccionadas de la Tabla 1 se formularán, dosificarán y administrarán de forma, es decir, en cantidades, concentraciones, programas, cursos, vehículos, y la vías de administración coherentes con la buena práctica médica. Entre los factores que se deben considerar en este contexto se incluyen el trastorno particular que se va a tratar, el humano u otro mamífero en particular que se esté tratando, la afección clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, el programa de administración y otros factores conocidos por los médicos, tales como la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir o disminuir sustancialmente las probabilidades de adquirir una enfermedad o trastorno o para reducir la gravedad de la enfermedad o trastorno o una o más de sus síntomas antes de que se adquiera o antes de que los síntomas se desarrollen. A grandes rasgos, las medidas profilácticas se dividen entre profilaxis *primaria* (para prevenir el desarrollo de una enfermedad) y profilaxis *secundaria* (por lo cual, la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está protegido contra el empeoramiento de su gravedad).

Los diluyentes, vehículos, excipientes o estabilizantes aceptables son aquellos que son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones, tales como fosfato, citrato, y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluidos ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina, o lisina; monosacáridos, disacáridos, y otros hidratos de carbono, incluidos glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contra-iones formadores de sal tal como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de proteína-Zn); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de liberación de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de

albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se divulgan en Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (en lo sucesivo en el presente documento "Remington's").

5 "Los sistemas de liberación controlada de fármacos" suministran el fármaco al cuerpo de una manera controlada con precisión para adaptarse al fármaco y a las afecciones que se estén tratando. El principal objetivo es lograr una concentración terapéutica del fármaco en el sitio de acción durante el periodo de tiempo deseado. La expresión "liberación controlada" se utiliza a menudo para hacer referencia a diversos métodos que modifican la liberación del fármaco a partir de una forma de dosificación. Este término incluye las preparaciones marcadas como "de liberación
10 prolongada", "de liberación retardada", "de liberación modificada" o "de liberación sostenida".

Las "preparaciones de liberación sostenida" son las aplicaciones más frecuentes de la liberación controlada. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto, en las que las matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles
15 (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (patente de Estados Unidos n.º 3.773.919), copolímeros no degradables de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de vinilo-etileno, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico.

20 También se pueden preparar "preparaciones de liberación inmediata". El objetivo de estas formulaciones es introducir el medicamento en el torrente sanguíneo y en el sitio de acción lo más rápidamente posible. Por ejemplo, para una disolución rápida, la mayoría de los comprimidos están diseñados para someterse a una rápida disgregación en gránulos y la posterior desagregación en partículas finas. Esto proporciona una mayor área de superficie expuesta al medio de disolución, lo que da lugar a una velocidad de disolución más rápida.

25 Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención. Los compuestos también se pueden aplicar sobre dispositivos médicos implantables, tales como perlas, o coformular con un polímero u otra molécula, para proporcionar un "depósito de fármaco", permitiendo de este modo que el fármaco se libere durante un período de tiempo más largo que la administración de una solución acuosa del fármaco. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en el presente documento. Las formulaciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's. Dichos métodos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el transportador, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

45 Los términos "administrar", "administrando" o "administración" en referencia a un compuesto, composición o formulación de la invención significan introducir el compuesto en el sistema del animal en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos, "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y/o secuencial del compuesto y los otros agentes activos.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por vía sistémica o local, por ejemplo: por vía oral (por ejemplo, mediante el uso de cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos sublinguales y similares), mediante inhalación (por ejemplo, con un aerosol, gas, inhalador, nebulizador o similar), en la oreja (por ejemplo, mediante el uso de gotas para los oídos), por vía tópica (por ejemplo, mediante el uso de cremas, geles, linimentos, lociones, ungüentos, pastas, parches transdérmicos, etc.), por vía oftálmica (por ejemplo, con gotas para los ojos, geles oftálmicos, pomadas oftálmicas), por vía rectal (por ejemplo, mediante el uso de enemas o supositorios), por vía nasal, bucal, vaginal (por ejemplo, mediante el uso de duchas, dispositivos intrauterinos, supositorios vaginales, anillos vaginales o comprimidos, etc.), a través de un depósito implantado o similar, o por vía parenteral dependiendo de la gravedad y el tipo de la enfermedad que se va a tratar. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye, aunque sin limitaciones, técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

65

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas o soluciones. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para enmascarar un sabor desagradable o para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera. Se puede usar un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua tal como hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropil-celulosa.

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

Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclarse opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, Por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuets, parafina líquida o aceite de oliva.

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

Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes, y antioxidantes.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en el presente documento (por ejemplo, para la administración parenteral) pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de

5 oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares, que normalmente se usan en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas emulsiones y o suspensiones. Otros tensioactivos de uso habitual tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes similares o potenciadores de la biodisponibilidad que normalmente se usan en la fabricación de sólido, líquido u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables pueden también usarse para los fines de las formulaciones inyectables.

10 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el compuesto seleccionado de la tabla 1 en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

15 Las suspensiones acuosas de los compuestos seleccionados de la tabla 1 contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosa. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfatida natural (*p. ej.*, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (*p. ej.*, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (*p. ej.*, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (*p. ej.*, monooleato de polioxietilensorbitano). La suspensión acuosa puede también contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxi-benzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

25 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto descrito en el presente documento, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

30 Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en la corriente sanguínea de un paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal modo que se mantenga una concentración constante en la circulación del presente compuesto. Con el fin de mantener dicha concentración constante se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

35 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos descritos en el presente documento con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, cera de abeja, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo. Otras formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles.

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

45 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en el presente documento incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y

con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o
 5 dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos tópicos.

10 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los transportadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua.
 15 Como alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular con una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los transportadores adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol estearílico, 2-octildeodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Como alternativa, para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada, tal como vaselina. Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se pueden aplicar como una pomada o crema
 25 tópica que contiene el principio o principios activos en una cantidad de, por ejemplo, de 0,075 a 20 % p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los principios activos pueden emplearse con una base de ungüento a base de aceite, parafínica o miscible en agua.

30 Como alternativa, el principio o principios activos se pueden formular en una crema con una base para crema de aceite-en-agua. Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido el PEG 400) y mezclas de los mismos. Deseablemente, las formulaciones tópicas pueden incluir un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos
 35 relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones preparadas usando los compuestos seleccionados de la tabla 1 puede estar constituida por ingredientes conocidos de un modo conocido. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como emulgente), comprende deseablemente una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con una grasa y un aceite. Se puede incluir un emulsionante hidrófilo
 40 junto con un emulsionante lipófilo, que actúa como estabilizante. En algunas realizaciones, el emulsionante incluye tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizantes forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forma la denominada base ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema. Los emulgentes y estabilizantes de la emulsión adecuados para usar en la formulación de compuestos seleccionados de la tabla 1 incluyen Tween® -
 45 60, Span® -80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales. Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 500 micrómetros (incluidas las
 50 partículas con un tamaño medio de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros, tales como 0,5, 1, 30, 35 micrómetros etc.) y se administran mediante inhalación rápida a través del paso nasal o mediante inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares.

Para su uso, la composición (o formulación) farmacéutica se puede envasar en diversas formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un contenedor en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los recipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de cristal), sellos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente puede también incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso inconveniente a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene depositado en su interior una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta puede
 60 también incluir advertencias adecuadas.
 65

Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones monodosis son las que contienen una dosis o subdosis de unidad diaria, tal como se cita en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas de un principio activo.

En otro aspecto, un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse en una composición veterinaria que comprende un vehículo veterinario. Vehículos veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, de otro modo, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, oral o mediante otra vía deseada.

Compuestos y composiciones para su uso en métodos terapéuticos:

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" se pueden usar indistintamente en el presente documento para hacer referencia a una afección en la que un aumento de la concentración de un cannabinoide endógeno (eCB) podría ser beneficioso o una afección que puede tratarse con un inhibidor de la FAAH.

Como se usa en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable. Los términos "sujeto" y "paciente" hacen referencia a un animal (por ejemplo, un ave, tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), preferentemente un "mamífero", incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro, y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, chimpancé y un ser humano), y, más preferentemente, un ser humano. En una realización, el sujeto es un animal no humano, tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o un animal doméstico (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una realización preferida, el sujeto es un "ser humano".

La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares *in vivo* o *ex vivo* o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, líquido linfático, fluido ocular, humor vítreo u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

Tratar, "tratando" o "tratamiento" con respecto a un trastorno o enfermedad hace referencia a aliviar o anular la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de una afección en la que un aumento de la concentración de eCB podría ser beneficioso o que puede tratarse con un inhibidor de la FAAH, o la mejora de uno o más síntomas (de preferencia, uno o más síntomas discernibles) de dicha afección, que resulta de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos, tales como un compuesto o composición de la invención). En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" hacen referencia a la mejora de al menos un parámetro físico mensurable de una afección, en la que un aumento de la concentración de eCB podría ser beneficioso, o una afección que puede tratarse con un inhibidor de la FAAH. En otras realizaciones, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" hacen referencia a la inhibición de la progresión de dicha afección, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos.

Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" con respecto a un trastorno o enfermedad se refieren a evitar la causa y/o los efectos de una enfermedad o trastorno antes de que la enfermedad o trastorno se manifieste. Los términos "profilaxis" o "uso profiláctico", como se usa en el presente documento, hacen referencia a cualquier procedimiento médico o de salud pública cuya finalidad es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "prevención" y "previniendo" se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad dada, o la reducción o inhibición de la recurrencia o dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de una persona con la enfermedad.

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

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

En una realización, los métodos descritos en el presente documento son una medida preventiva o "de prevención" en un paciente, preferentemente un ser humano, que tenga una predisposición a desarrollar una afección o síntoma que pueda mejorarse mediante un aumento en la concentración de un eCB o que se pueda tratar con un inhibidor de la FAAH.

En el presente documento también se describen métodos para tratar o prevenir diversos trastornos con una composición que incluye cualquiera de las diversas realizaciones del compuesto seleccionado de la Tabla 1. Entre los trastornos o síntomas que pueden tratarse o prevenirse son:

- 5 dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor neurogénico, dolor dental, dolor menstrual, dolor de dismenorrea, dolor visceral, dolor abdominal, dolor pélvico, dolor neuropático, dolor de cabeza, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado a cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral), dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, artrosis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, dolor asociado a lesiones, quemaduras o traumatismos y dolor asociado a fibromialgia);
- 10 ansiedad, depresión, un trastorno del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, compra compulsiva, hipersexualidad), un trastorno compulsivo, un síndrome de alteración de la regulación de la dopamina, un trastorno de la alimentación (por ejemplo, anorexia y bulimia);
- 15 obesidad (por ejemplo, mediante la supresión del apetito), presión intraocular elevada (por ejemplo, glaucoma), un trastorno cardiovascular (por ejemplo, hipertensión);
- 20 un trastorno inflamatorio (por ejemplo, alergia (por ejemplo, alergia a los alimentos, inflamación respiratoria, inflamación de la piel e inflamación gastrointestinal), asma, enfermedad de Crohn);
- emesis (por ejemplo, como un efecto secundario de la quimioterapia), algunos tipos de cáncer, agresión excitotóxica (por ejemplo, en la isquemia cerebral, convulsiones y edema debido a una lesión cerebral traumática), asfixia;
- 25 comportamientos adictivos, trastornos del sueño, epilepsia, daño epileptiforme inducido, enfermedades progresivas del SNC (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, trastornos de las neuronas, motoras, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington y disfunción motora, discinesia); trastornos de hiperactividad, síndrome de las piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las extremidades;
- 30 trastornos gastrointestinales (por ejemplo, atenuación de la acumulación de líquidos inducida por el cólera, náuseas, vómitos, úlceras gástricas, diarrea, íleo paralítico, SII, EII, colitis, y afecciones de reflujo gastroesofágico);
- trastornos del sistema urinario (por ejemplo, vejiga hiperactiva y cistitis intersticial);
- 35 y trastornos autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención del dolor. El dolor puede ser dolor crónico, dolor agudo, dolor perioperatorio (por ejemplo, asociado a la cirugía), dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado a la cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral), dolor visceral, dolor abdominal, molestias abdominales, dolor pélvico, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor de cabeza, dolor asociado a tos, dolor neuropático, dolor de desafereciación, dolor nociceptivo crónico, dolor dental (por ejemplo, odontalgia), dolor de huesos, dolor en las articulaciones (por ejemplo, artrosis o artritis reumatoide), dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular, fibromialgia), dolor asociado a la fibromialgia, el dolor del parto, dolor asociado a lesiones, traumatismos, alergias, dermatitis, inmunodeficiencia, enfermedad de Hodgkin, miastenia gravis, síndrome nefrótico, esclerodermia o tiroiditis, dolor mediado por las vías central y periférica, dolor asociado a lesiones o con la edad o dolor que es el resultado de estas, dolor menstrual, dolor neurogénico, dolor por dismenorrea, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, artrosis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable), y dolor asociado a quemaduras.

El dolor neuropático es el dolor iniciado o resultante de una lesión o una disfunción primaria en los sistemas nerviosos central o periférico. Se puede producir en los nervios periféricos, las raíces dorsales, la médula espinal y ciertas regiones del cerebro. También puede ser el resultado de un trastorno nervioso periférico, tal como el neuroma, compresión nerviosa, aplastamiento del nervio, estiramiento del nervio o transección neural incompleta. Puede estar asociado a lesiones neuronales, tales como las inducidas por diabetes, VIH, infección por herpes, deficiencias nutricionales o un accidente cerebrovascular. El dolor neuropático crónico puede ser el resultado de lesiones y/o inflamación, tal como el dolor lumbar crónico. El dolor neuropático agudo incluye, por ejemplo, dolor traumático (por ejemplo, dolor por fractura ósea, esguinces, distensiones y daño en los tejidos blandos), dolor muscular, dolor por quemaduras y dolor por quemaduras solares. El dolor neuropático también puede asociarse a por ejemplo, lesión del nervio, traumatismo cerebral, hiperalgesia, alodinia, disestesias, ciática, amputación (por ejemplo, síndrome del miembro fantasma, dolor del muñón), fibromialgia, neuropatía quimioterapéutica, dolor por cáncer (por ejemplo, tumores de la tronco cerebral, el tálamo o la corteza), neuropatía relacionada con el SIDA, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa, esclerosis múltiple, avulsiones de la raíz, síndrome postoracotomía. Puede ser el resultado de una lesión del sistema nervioso central (tal como, dolor en pacientes con accidente cerebrovascular o lesiones en la médula espinal). El dolor neuropático también incluye lumbalgia, dolor inducido por toxinas, dolor neurogénico, síndrome de dolor talámico, dolor de movimientos repetitivos (por ejemplo,

el síndrome del túnel carpiano) o dolor inducido por el síndrome posmastectomía, mediante cirugía o radiación. La neuralgia es un tipo de dolor neuropático que se cree que está relacionado con cuatro mecanismos posibles: mal funcionamiento de los canales iónicos; un nervio que se hace sensible mecánicamente y crea una señal ectópica; señales cruzadas entre las fibras grandes y pequeñas; y mal funcionamiento por daños en el procesador central.

5 Dentro de la categoría general de neuralgia se encuentran neuralgia del trigémino (NT), neuralgia del trigémino atípica (NTA) y neuralgia postherpética (causada por culebrillas o herpes). La neuralgia también está implicada en trastornos tales como la ciática y la plexopatía braquial con neuropatía. Las neuralgias que no afectan al nervio trigémino son neuralgia occipital son y neuralgia del glossofaríngeo. El dolor neuropático también incluye el dolor referido.

10 El dolor visceral, abdominal o pélvico incluye, por ejemplo, dolor de páncreas (por ejemplo, dolor asociado a pancreatitis), dolor urológico (por ejemplo, asociado a cistitis intersticial, dolor en la vejiga urinaria, dolor de próstata), dolor renal (por ejemplo, cólico renal, dolor causado por piedras en el riñón), dolor ginecológico (por ejemplo, dismenorrea, calambres menstruales, menstruación, endometriosis, dolor de ovarios), dolor gastrointestinal (por ejemplo, dolor asociado al síndrome del intestino irritable (SII; con todas sus variantes), enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, colitis ulcerosa, úlceras pépticas, dolor de estómago, dolor rectal, dolor intestinal, dolor intestinal, calambres intestinales, gastritis y dispepsia no ulcerosa), angina de pecho, isquemia miocárdica. El dolor visceral también incluye dolor torácico no cardíaco y dolor referido. También se incluye el dolor abdominal, visceral o pélvico causado por cáncer, infecciones bacterianas, infecciones parasitarias, cirugía, traumatismos, medicamentos, cálculos biliares y diverticulitis o trastornos digestivos. El dolor inflamatorio incluye tanto el dolor inflamatorio que es un componente importante de un trastorno o enfermedad como el que se considera que un componente menor o sintoma. Por ejemplo, el dolor inflamatorio inducido o asociada a trastornos tales como osteoartritis, fiebre reumática, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tendinitis, artritis juvenil, espondilitis, artritis gotosa, artritis psoriásica, cistitis intersticial, neuritis periférica, mucositis, fibromialgia, pancreatitis, enteritis, diverticulitis, celulitis,

15 20 25 30

fracturas óseas, íleo postoperatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colecistitis, teno-sinovitis, gota, vulvodinia, fibromialgia, esguinces y distensiones, lupus eritematoso sistémico, miositis, bronquitis y gripe, y otras infecciones víricas, tales como el resfriado común. El dolor inflamatorio también incluye el dolor mantenido simpáticamente, el dolor debido a la mordedura venenosa y no venenosa de serpiente, picadura de araña o picadura de insectos, dolor por lesiones deportivas, dolor por esguince, dolor en las articulaciones, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor musculoesquelético y dolor debido a enfermedades inflamatorias intestinales. Entre los trastornos con dolor inflamatorio que se pueden tratar se incluyen algunos trastornos o enfermedades autoinmunes.

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

35

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

40

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios, incluyendo, por ejemplo, trastornos inflamatorios crónicos y agudos. Ejemplos de trastornos con componentes inflamatorios incluyen el asma, alergia atópica, alergia, aterosclerosis, asma bronquial, eczema, glomerulonefritis, enfermedad del injerto contra el huésped, anemia hemolítica, osteoartritis, septicemia, choque séptico (por ejemplo, como agentes antihipovolémicos y antihipotensores), lupus eritematoso sistémico, accidente cerebrovascular trasplante de tejidos y órganos, vasculitis, cistitis intersticial, retinopatía diabética y lesión pulmonar inducida por ventilación. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento también se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o la prevención de estados de enfermedad o indicaciones que se acompañan de procesos inflamatorios, tales como:

45 50

(1) Enfermedades pulmonares: por ejemplo, asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica), así como la broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación del asma por virus o bacterias, otros asma no alérgicos y "síndrome sibilante infantil", neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;

55

(2) Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades del aparato locomotor: por ejemplo, todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades reumáticas de los tejidos blandos; enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otra génesis; síntomas artríticos en enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis); tendinitis, bursitis, osteoartritis, artritis traumática, gota (artritis metabólica); colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Still, síndrome de Felty; y osteoporosis y otras enfermedades de la resorción ósea;

60 65

- 5 (3) Enfermedades alérgicas, incluyendo todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, infección parasitaria, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, hemoderivados, medios contraste, etc., choque anafiláctico (anafilaxia), urticaria, edema angioneurótico, hipersensibilidad inmediata o retardada y dermatitis de contacto;
- 10 (4) Enfermedades vasculares: por ejemplo, panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, panarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, aterosclerosis, lesión por reperfusión y eritema nodoso, isquemia de miocardio, trombosis.
- (5) Enfermedades dermatológicas: por ejemplo, dermatitis, psoriasis, quemaduras solares, quemaduras y eczema;
- 15 (6) Enfermedades renales, urinarias y pancreáticas: por ejemplo, síndrome por ejemplo, nefrótico y todos los tipos de nefritis (tales como, glomerulonefritis); pancreatitis; hiperreflexia de la vejiga después de una inflamación de la vejiga; otras enfermedades renales que pueden tratarse con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen incontinencia urinaria o inflamación de la vesícula, urgencia por urestesia, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, cistitis intersticial o prostatitis crónica;
- 20 (7) Enfermedades hepáticas: por ejemplo, desintegración celular hepática aguda; hepatitis aguda de diversas génesis (por ejemplo, vírica, tóxica, inducida por fármacos) hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente, fibrosis hepática asociada a lesión o enfermedad hepática, incluyendo la fibrosis causada o agravada por cirrosis hepática alcohólica, hepatitis vírica crónica, esteatohepatitis no alcohólica y cáncer hepático primario;
- 25 (8) Enfermedades gastrointestinales: por ejemplo, úlceras, enfermedades inflamatorias intestinales, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, íleo, esofagitis, úlcera inducida por AINE, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico;
- 30 (9) Enfermedades neurodegenerativas: por ejemplo, tratamiento/reducción de la neurodegeneración después de accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, edema, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, convulsiones, neurodegeneración asociada a la esclerosis múltiple, o similares, neuroprotección, neurogénesis;
- 35 (10) Enfermedades oculares: por ejemplo, queratitis alérgica, uveítis o iritis, conjuntivitis, blefaritis, neuritis del nervio óptico, coroiditis, glaucoma y oftalmía simpática;
- (11) Enfermedades de la zona del oído, la nariz y la garganta (ORL): por ejemplo, acúfenos, rinitis alérgica o fiebre del heno, gingivitis, otitis externa, causada por eccema de contacto, infección, etc., y otitis media;
- 40 (12) Enfermedades progresivas neurológicas o del sistema nervioso central: por ejemplo, edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado con el tumor, esclerosis múltiple, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda, meningitis, lesión medular aguda, traumatismo; trastornos cognitivos tales como demencia, en particular demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, corea de Huntington, enfermedad de Pick, esclerosis lateral amiotrófica (ELA)), demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto y demencia asociada al espacio lesiones que ocupan el espacio intracraneal, infecciones y afecciones relacionadas, tales como la infección por VIH); síndrome de Guillain-Barre, miastenia grave, accidente cerebrovascular, y varias formas de convulsiones (tales como espasmos cabeceo), hiperactividad, discinesias;
- 45 (13) Enfermedades de la sangre: por ejemplo, anemia hemolítica adquirida, anemia aplásica, y trombocitopenia idiopática;
- 50 (14) Enfermedades tumorales: por ejemplo, leucemia linfática aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, linfogranulomatosis, linfosarcoma, tumores malignos sólidos, pólipos colorrectales y metástasis extensas; otros trastornos proliferativos, tales como retinopatía diabética y angiogénesis tumoral (por ejemplo, degeneración macular húmeda).
- 55 (15) Enfermedades endocrinas: por ejemplo, oftalmopatía endocrina, orbitopatía endocrina, crisis tirotóxica, tiroiditis de Quervain, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow, tiroiditis granulomatosa, linfomatosis estromal, enfermedad de Graves, diabetes de tipo I (tal como diabetes dependiente de insulina); trasplantes de órganos y tejidos y enfermedad del injerto contra el huésped;
- 60 (16) Estados severos de choque: por ejemplo, choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS);
- 65

(17) Enfermedad infecciosa vírica, parasitaria o bacteriana: por ejemplo, el SIDA y meningitis; y

(18) Otros diversos estados de enfermedad o afecciones que incluyen, reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos secundaria a traumatismos, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados a hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos, sarcoidosis, gingivitis, pirexia; edema resultante por traumatismo asociado a quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral y angioedema, y diabetes (tal como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia poscapilar y síntomas de la diabetes asociados a insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de nitritos y excreción urinaria de calicreína)).

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

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención del prurito (picor). Por ejemplo, se incluirían todos de prurito originado en la piel (prurito dérmico), prurito neuropático, prurito neurogénico o psicógeno. El prurito (picor) puede ser un síntoma de enfermedades de la piel primarias o de enfermedad sistémicas. Las enfermedades de la piel conocidas por causar prurito intenso incluyen sarna, pediculosis, picaduras de insectos, urticaria, dermatitis de contacto y atópica, liquen plano, miliaria, y la dermatitis herpetiforme. En otros casos, el prurito es prominente prurito sin lesiones en la piel identificables: por ejemplo, la piel seca (sobre todo en personas de edad avanzada), la enfermedad sistémica y el uso de ciertos fármacos pueden generar prurito. Las enfermedades sistémicas que causan prurito generalizado incluyen enfermedades colestáticas, uremia, policitemia vera, y neoplasias malignas hematológicas. El prurito también puede producirse durante los últimos meses del embarazo. Los barbitúricos, los salicilatos, la morfina y la cocaína pueden causar prurito. Las causas peor definidas de prurito incluyen hipertiroidismo e hipotiroidismo, diabetes, deficiencia de hierro, y cánceres internos de muchos tipos.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de síndromes, enfermedades o trastornos relacionados con el abuso de sustancias incluyen, por ejemplo, el abuso de fármacos y la abstinencia por retirada de fármacos. Las sustancias de abuso pueden incluir alcohol, anfetaminas, sustancias similares a las anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, nicotina (y/o productos del tabaco), heroína, barbitúricos, fenciclidina (o compuestos similares a la fenciclidina), sedantes-hipnóticos, benzodiazepinas, o combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los compuestos y composiciones farmacéuticas también se pueden usar para tratar los síntomas de la abstinencia y la ansiedad o el trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias. Además, se pueden utilizar para reducir el ansia por el tabaco; tratar la dependencia, la adicción o la abstinencia de la nicotina; o ayudar en el abandono o disminución de tabaco en un sujeto que lo necesita.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de trastornos psiquiátricos, tales como depresiones (incluyendo el trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, depresión unipolar, episodios de depresión mayor únicos o recurrentes (por ejemplo, con o sin características psicóticas, características catatónicas, y/o características melancólicas), de inicio tras el parto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos (por ejemplo, con aparición temprana o tardía y con o sin características atípicas), depresión neurótica y fobia social, demencia acompañada de depresión, depresión asociada a fibromialgia, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales, y/o trastornos cognitivos); psicosis maniaco-depresiva, trastornos bipolares, estados psicóticos extremos (tales como manía, esquizofrenia y los cambios de humor excesivos en los que se desea la estabilización del comportamiento); trastorno de estrés postraumático; trastorno de pánico; trastornos compulsivos (por ejemplo, trastorno obsesivo compulsivo, comportamientos estereotipados, autolesivos y repetitivos, tricomanía), temblores psiquiátricos, tales como discinesia, discinesia asociada a la enfermedad de Parkinson, distonía o espasticidad, distonía o espasticidad asociada a la esclerosis múltiple. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento también se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de trastornos de la atención, tales como TDHA (trastornos de déficit de atención con hiperactividad), hiperactividad, trastornos de hiperactividad, síndrome de las piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las extremidades, autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada, un trastorno del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, compra compulsiva, hipersexualidad), un trastorno de la compulsión, un síndrome de la alteración de la regulación de la dopamina, agorafobia, así como los estados de comportamiento caracterizados por retraimiento social. También se pueden utilizar para el tratamiento de temblores psiquiátricos, por ejemplo las discinesias (por ejemplo, asociadas a la enfermedad de Parkinson), distonía o espasticidad (por ejemplo, asociadas a la esclerosis múltiple),

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno autoinmune o al menos un

síntoma asociado a dicha enfermedad o trastorno, incluyendo, por ejemplo, alopecia areata (también conocida como esclerosis sistémica (ES)), amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, espondiloartritis anquilosante, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípidos, enfermedad autoinmune de Addison, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (EAOI) síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPAI), púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), enfermedad de Behcet, cardiomiopatía, dermatitis herpetiforme por esprú celiaco; síndrome de disfunción inmune de fatiga crónica (SDIFC), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), pénfigo cicatricial, enfermedad por crioglobulinas, enfermedades del tejido conjuntivo, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, enfermedad de Degos, dermatomiositis juvenil, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de trasplantes, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatía por IgA, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis crónica juvenil (enfermedad de Still), artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Meniere, esclerosis múltiple, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud; artritis reaccional, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva (ESP), síndrome de Sjogren, síndrome del hombre rígido, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, colitis ulcerosa, espondiloartritis no diferenciada, uveítis, vitiligo y granulomatosis de Wegener. Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se pueden usar solos o en terapia de combinación para neuroprotección en individuos que sufren esclerosis múltiple u otras enfermedades autoinmunes.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos o neurodegenerativos. Entre los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas se incluyen demencia, particularmente demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad por priones y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de las neuronas motoras, demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto); así como demencia asociada a lesiones ocupantes de espacio intracraneales; traumatismos, infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo la infección por VIH); demencia en la enfermedad de Parkinson; metabolismo, toxinas; anoxia y deficiencia de vitaminas; y deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento, en particular alteración de la memoria asociada a la edad. Entre los ejemplos de trastornos neurológicos se incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, epilepsia, isquemia, lesión traumática cerebral o en la cabeza, inflamación cerebral, lesión ocular, accidente cerebrovascular y neuroinflamación. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden también usarse para el tratamiento/reducción de la neurodegeneración o disminución de la actividad cerebral asociada a accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, hipoxia, hipoglucemia, intoxicación por gas, intoxicación por fármacos diabetes mellitus, edema, lesiones de la médula espinal, isquemia cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, convulsiones, neurodegeneración asociada a la esclerosis múltiple, o similares.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se pueden usar solos o en terapia de combinación para el tratamiento o prevención de trastornos oculares, incluyendo, por ejemplo, glaucoma (por ejemplo, glaucoma de tensión normal), retinitis de la presión intraocular asociada a glaucoma, retinopatías, uveítis y lesión aguda en el tejido del ojo (por ejemplo, conjuntivitis). Los trastornos oculares también incluyen enfermedades neurodegenerativas de la retina y el nervio óptico, por ejemplo, en pacientes que presentan factores de riesgo para el glaucoma, tales como la presión intraocular alta, antecedentes familiares de glaucoma, glaucoma en el ojo contralateral y miopía elevada.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento también se pueden utilizar solos o en terapia de combinación, para tratar o prevenir trastornos relacionados con el apetito, tales como emesis, vómitos y náuseas, problemas de la conducta alimentaria o trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexias, caquexias, afecciones de emaciación y bulimia) y obesidad o trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, diabetes de tipo II, hiperlipidemia).

Determinados trastornos ginecológicos pueden tratarse mediante la inhibición de la contracción del útero causada por hormonas y de la contracción muscular inducida por prostanoides utilizando compuestos o composiciones descritos en el presente documento, por ejemplo, parto prematuro, calambres menstruales, irregularidad menstrual, dismenorrea.

Algunos trastornos del sueño pueden tratarse con compuestos o composiciones descritos en el presente documento, por ejemplo, insomnio, terrores nocturnos, pesadillas, sueños vívidos, inquietud, bruxismo, sonambulismo, narcolepsia, trastornos de adaptación del ritmo circadiano, y similares. También se contemplan los trastornos del sueño asociados a trastornos neurológicos o mentales o con dolor.

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

Los compuestos y composiciones de la invención también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo, sin limitaciones, perros, gatos, ratones, ratas, hámsteres, jerbos, cobayas, conejos, caballos, cerdos y ganado.

En otra realización, la invención proporciona un método de inhibición de la FAAH en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de la invención. El uso de un inhibidor de la FAAH en una muestra biológica es útil para diversos conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, sin limitaciones, ensayos biológicos y almacenamiento de especímenes biológicos.

Terapias de combinación:

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden usarse en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento de combinación con más de un agente activo, en el que los agentes activos están en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes, a la vez o después de la administración del otro agente.

Cuando se administra conjuntamente con otros agentes, por ejemplo, cuando se administra conjuntamente con otro medicamento analgésico, una "cantidad eficaz" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco utilizado. Se conocen las dosificaciones adecuadas para agentes aprobados y el experto en la materia puede ajustarlas de acuerdo con el estado del sujeto, el tipo de afección que se esté tratando y la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que se esté usando. En los casos en los que no se indica ninguna cantidad expresamente, se debe suponer una cantidad eficaz. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un sujeto en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, de alrededor de 0,001 a alrededor de 30 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día.

Cuando se emplea terapia de combinación, se puede lograr una cantidad eficaz utilizando una primera cantidad de un compuesto seleccionado de la Tabla 1 o una sal, solvato (por ejemplo, hidrato), co-cristal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional (por ejemplo, un agente para tratar el dolor).

Como se describe en el presente documento, el compuesto seleccionado de la Tabla 1 y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad eficaz (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente eficaz si se administrara por sí solo). También descrito en el presente documento, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). También descrito en el presente documento, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 se pueden administrar en una cantidad eficaz, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. Como se describe en el presente documento, los compuestos seleccionados de la Tabla 1 se pueden administrar en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer adecuado se administra en una cantidad eficaz.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "en combinación" o "administración conjunta" se pueden utilizar indistintamente para hacer referencia a la utilización de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profiláctico y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) se administran a un sujeto.

La administración conjunta abarca la administración de la primera y segunda cantidades de los compuestos de una manera esencialmente simultánea, tal como en una sola composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o comprimido que tiene una relación fija de las cantidades primera y segunda, o en múltiples cápsulas o comprimidos separados para cada una. Además, tal administración conjunta también abarca el uso de cada compuesto de una manera secuencial en cualquier orden. Cuando la administración conjunta implica la administración por separado de la primera cantidad de un compuesto de la Tabla 1 y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran suficientemente cercanos en el tiempo como para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede dar lugar al efecto terapéutico deseado, puede variar desde minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tales como la potencia, la solubilidad, la biodisponibilidad, la semivida en plasma y el perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto seleccionado de la Tabla 1 y el segundo agente terapéutico se pueden administrar en cualquier orden con aproximadamente 24 horas de diferencia, con aproximadamente 16 horas de diferencia, con aproximadamente 8 horas de diferencia, con aproximadamente 4 horas de diferencia, con aproximadamente 1 hora de diferencia o con aproximadamente 30 minutos de diferencia.

- Más específicamente, una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto descrito en el presente documento) se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), junto con o después
- 5 (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico, tal como un agente anticanceroso) a un sujeto.
- 10 Agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con los compuestos descritos en el presente documento incluyen, sin limitación:
- inhibidores de la FAAH: por ejemplo, OL-135, LY2183240, URB-597, CAY-10402, PF-750, BMS-469908, SSR-411298, TK-25, PF-04457845, PF-3845, SA-47, JNJ-245, JNJ-28833155 y JNJ-1661010;
- 15 analgésicos tales como acetaminógeno o paracetamol;
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiopropofeno); derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanac, diclofenaco, fenclorfenaco, ácido fenclózico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac); derivados de ácido fenámico (ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido tolfenámico); derivados de ácido bifenilcarboxílico, oxicams (isoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam); salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina); y pirazolonas (apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona) e inhibidores de la COX-2, tales como coxibs (celecoxib, deracoxib, valdecocixib, rofecocixib, parecoxib y etoricoxib);
- 20 otros agentes analgésicos, tales como gabapentina, capsaicina tópica, tanezumab, esreboxetina;
- 30 agonistas de los receptores de opiáceos, tales como morfina, propoxifeno (Darvon™), tramadol, buprenorfina;
- agonistas de los receptores de cannabinoides, tales como dronabinol, Δ9-THC, CP-55940, WIN-55212-2, HU-210;
- 35 agentes antiinfecciosos;
- bloqueadores de los canales de sodio, tales como carbamazepina, mexiletina, lamotrigina, pregabalina, tectina, NW-1029, la CGX-1002; bloqueadores de los canales de calcio de tipo N, tales como ziconotida, NMED-160, SPI-860; moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, tales como SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram;
- 40 anestésicos locales tales como ambroxol, lidocaína; agonistas y antagonistas de VR1, tales como NGX-4010, WL-1002, ALGRX-4975, WL-10001, AMG-517;
- agentes utilizados para las migrañas, tales como sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, eletriptán, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida;
- 45 agentes tópicos utilizados en el tratamiento del prurito localizado: por ejemplo, lociones o cremas de alcanfor/mentol que contienen de 0,125 a 0,25 % de mentol, doxepina (por ejemplo, Sinequan™, Zonalon™), fenol (por ejemplo, Cepastat®, gárgaras Chloraseptic®, Ulcerease), de 0,5 a 2 %, pramoxina (por ejemplo, ungüento Anusol™, Proctofoam-NS, Tronolane™ Crema, Tucks™ hemorroidal), mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA) y corticosteroides;
- 50 agentes anti-inflamatorios y/o inmunosupresores tales como metotrexato, ciclosporina A (incluyendo, por ejemplo, ciclosporina microemulsión), tacrolimus, corticosteroides, estatinas, interferón beta, Remicade™ (infliximab), Enbrel™ (etanercept) y Humira™ (adalimumab);
- 55 agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco: por ejemplo, agonistas parciales del receptor de nicotina, hipoclorito de bupropión (también conocidos con el nombre comercial Zyban™) y terapias de reemplazo de nicotina; agentes para TDA/TDAH: por ejemplo, Ritalin™ (clorhidrato de metilfenidato), Strattera™ (clorhidrato de atomoxetina), Concerta™ (clorhidrato de metilfenidato) y Adderall™ (aspartato de anfetamina; sulfato de anfetamina; sacarato de dextroanfetamina, y sulfato de dextroanfetamina);
- 60 agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona (también conocida con el nombre comercial ReVia M) y nalmefeno), disulfiram (también conocido con el nombre comercial Antabuse™), y acamprosato (también conocido con el nombre comercial Campral™);
- 65

agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, tales como benzodiazepinas, betabloqueantes, clonidina, carbamazepina, pregabalina y gabapentina (Neurontin™);

5 agentes antihipertensores: por ejemplo, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, tales como inhibidores de aliskiren, vasodilatadores tales como minoxidilo;

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

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

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

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

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

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

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

40 fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), tales como metotrexato, azatioprina, leflunomida, penciclovir, sales de oro, mofetil micofenolato), ciclofosfamida, CP-690,550; modificadores de la respuesta biológica (MRB) tales como Enbrel™, Remicade™, antagonistas de IL-1; AINE, tales como piroxicam, naproxeno, indometacina, ibuprofeno y similares; Inhibidores selectivos de la COX-2, tales como Celebrex™; inhibidores de la COX-1, tales como Feldene™; inmunosupresores tales como esteroides, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y similares; inhibidores de la PDE4, tales como teofilina, hidrocorturo de drotaverina, cilomilast, roflumilast, denbufilina, rolipram, tetomilast, enprofilina, arofilina, cipamfilina, tofomilast, filaminast, piclamilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4 metoxifenil)-2-feniletil]piridina, mesopram, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, CDC-801 (Celgene), CC-1088 (Celgene), Lirimilast, ONO-6126 (Ono), CC-10004 (Celgene) y MN-001 (Kyorin), ibudilast y pentoxifilina, para su uso en el tratamiento de inflamación, trastornos pulmonares y como broncodilatadores;

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

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

antagonistas del receptor de histamina H₂, tales como cimetidina, famotidina y ranitidina;

60 inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, pantoprazol y esomeprazol;

antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la 5-lipoxigenasa, tales como zafirlukast, montelukast, pranlukast y zileuton;

65 agonistas de los receptores nicotínico de acetilcolina, tales como ABT-202, A-366833, ABT-594; BTG-102, A-85380, CGX1204; P2X₃ antagonistas de los receptores tales como A-317491, ISIS-13920, AZD-9056; NGF agonistas y antagonistas tales como RI-724, RI-1024, AMG-819, AMG-403, PPH 207; antagonistas de NK1 y

NK2 tales como DA-5018, R-116301; CP-728663, ZD-2249; antagonistas de NMDA tales como NER-MD-11, CNS-5161, EAA-090, AZ-756, CNP-3381; moduladores de los canales de potasio tales como CL-888, ICA-69673, retigabina; moduladores de GABA tales como lacosamida y propofol;

5 agentes contra el cáncer tales como inhibidores de la tirosina quinasa imatinib (Gleevec™/Glivec™) y gefitinib (Iressa™);

fármacos antihiperlipidémicos, tales como estatinas, ezetimiba, niacina y sequestrantes de ácidos biliares;

10 agentes supresores del apetito: por ejemplo, sibutramina, taranabant, rimobamant;

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

15 moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos, tales como SR-57746, paroxetina, duloxetina, clonidina, amitriptilina, citalopram, flibanserina; y agentes GI: por ejemplo, laxantes (por ejemplo, lubiprostona (Amitiza™), Fybogel®, Regularan®, Normacol® y similares), un agente gastrointestinal utilizado para el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático y el SII con estreñimiento predominante, estimulantes de la motilidad GI (por ejemplo, domperidona, metoclopramida, mosaprida, itoprida), fármacos antiespasmódicos (por ejemplo, anticolinérgicos, tales como hiosciamina o dicitlomina); medicamentos antidiarreicos, tales como loperamida (Imodium™) y subsalicilato de bismuto (como se encuentra en Pepto Bismol™ y Kaopectate™), agonistas de GCC (guanilato ciclasa C) (por ejemplo, linaclotida), agonistas de 5HT4 (por ejemplo, tegaserod), antagonistas de 5HT3 (por ejemplo, alosetrón, ramosetrón, ondansetrón).

Ejemplos

Técnicas analíticas generales

30 El análisis por LC/MS se realizó en un sistema Waters Acquity usando una columna Polar C18, y acetonitrilo del 5 al 60 %/agua durante 5 min. El método de ionización para la MS fue electronebulización.

35 La cromatografía en columna automatizada se realizó usando un sistema ISCO. Se usó en cada caso uno de Companion, Combiflash o Combiflash Rf.

Las reacciones por microondas se realizaron en un Personal Chemistry Optimizer, a 0-240 °C, con una potencia de 0-300 W y una presión de 0-21 bar.

40 El análisis por HPLC para la purificación se realizó en un instrumento Varian Prepstar usando las siguientes condiciones:

Disolvente A: Ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua

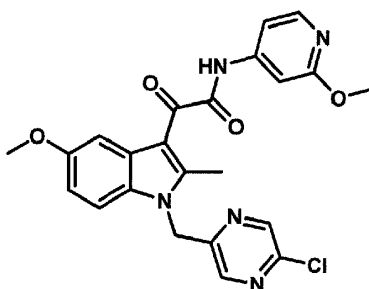
45 Disolvente B: Ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo

Tiempo	% de Disolvente A	% de Disolvente B	Flujo	Espera de inyección
0:00	90	10	15	x
35:00	5	95	15	
43:00	5	95	15	
45:00	95	5	15	
50:00	98	2	0	

50 Como se usa en el presente documento, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son correspondientes a los usados en la bibliografía científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2ª Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

Ejemplo 1 (véase la ruta 1, procedimientos A, B, C y D) - comparativo

55 **2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (12)**



A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (3,45 g, 21,4 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (2,06 ml, 23,5 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente, y el análisis por LCMS indicó la presencia del cetocloruro de ácido (a través del análisis del producto de metanólisis). La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se reconstituyó en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió metanol (8,00 ml, 198 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, dando como resultado la formación de un precipitado sólido, que se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (4,08 g, 16,5 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color rosa claro. No fue necesaria ninguna purificación adicional de esta material. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

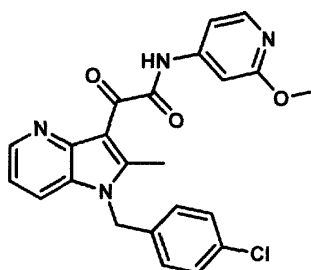
Una solución de 2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (672 mg, 2,72 mmol), metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (787 mg, 3,53 mmol), carbonato potásico (451 mg, 3,26 mmol), y yoduro potásico (22,6 mg, 0,136 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 65 °C durante seis horas, después de lo cual la reacción se diluyó en agua y se trató con una solución saturada de cloruro sódico, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 30 al 100 % en hexanos durante 60 minutos. El producto, 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (818 mg, 2,19 mmol, rendimiento del 80 %) se aisló en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

A una solución de 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (810 mg, 2,167 mmol) en tetrahidrofurano (9,3 ml), metanol (3,1 ml), y agua (3,1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (136 mg, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual se concentró para dar un residuo, se reconstituyó en agua y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución 3 M de ácido clorhídrico, se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (737 mg, 2,05 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8,52 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). [No se observó protón de ácido carboxílico en el espectro de ¹H RMN]. LCMS: 1,62 min: [ES]⁺ observado 358,20.

A una solución de ácido 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (500 mg, 1,39 mmol) y trietilamina (969 µl, 6,95 mmol) en acetonitrilo (6,9 ml) se le añadió 2-metoxipiridin-4-amina (190 mg, 1,53 mmol) seguido de una solución al 50 % en acetato de etilo de T3P (2,48 ml, 4,17 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba completa. Se añadió agua a la mezcla de reacción, después de lo cual se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 30 al 100 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (435 mg, 0,934 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,03 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). LCMS: 2,50 min, [ES]⁺ observado 464,30.

Ejemplo 2 (véase la ruta general 2, procedimiento E, F, C y D) - comparativo

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



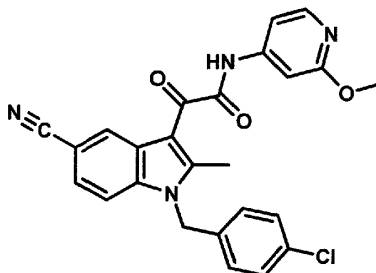
A una solución de 2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (74,4 mg, 0,563 mmol) y cloruro de 4-clorobencilo (0,0780 ml, 0,619 mmol) en DMSO (8 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido potásico en polvo (69,5 mg, 1,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo transparente. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 30 al 90 % en hexanos durante 80 minutos proporcionando 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (64,2 mg, 0,250 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,41 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (341 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (886 mg, 6,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo cual se añadió etil cloruro de oxalilo (0,744 ml, 6,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas más, después de lo cual se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico) se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacético (76,5 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó sin ninguna purificación en la siguiente etapa. El producto deseado de esta reacción, 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacetato de etilo, se observó en cantidades traza y no se aisló de la mezcla de reacción. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,44 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,77 (s, 3H) [Protón de ácido carboxílico no detectado en $^1\text{H RMN}$]. LCMS: 2,18 min, [ES] $^-$ observado 327,10.

A una solución de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-2-oxoacético (76,5 mg, 0,218 mmol) en acetonitrilo (7 ml) se le añadieron trietilamina (0,304 ml, 2,18 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (29,8 mg, 0,240 mmol), seguido de una solución al 50 % en acetato de etilo de T3P (972 mg, 1,53 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas, después de lo cual se añadió más cantidad de trietilamina (0,304 ml, 2,18 mmol) y la solución T3P (972 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas, después de lo cual se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 60 % en hexanos durante 60 minutos. 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (31 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 33 %) se aisló en forma de un sólido de color castaño claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,5 (s a, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,23-7,29 (m, 4H), 7,18 (dd, 1H), 6,87 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Ejemplo 3 (véase la ruta general 3, procedimiento E y G) - comparativo

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



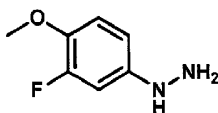
A una solución a temperatura ambiente de 2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo (1,89 g, 12,1 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (1,53 ml, 12,1 mmol) en DMSO (40,3 ml) se le añadió hidróxido potásico en polvo (1,39 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, que se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo transparente. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 10 al 60 % en hexanos durante 75 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo (2,75 g,

9,80 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,88 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

5 A una solución a temperatura ambiente de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo (360 mg, 1,28 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (1 gota), seguido de la adición gota a gota (durante 30 minutos) de una solución de cloruro de oxalilo (0,559 ml, 6,41 mmol) en diclorometano (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró a sequedad proporcionando un sólido de color pardo. Este sólido se reconstituyó en diclorometano (25 ml), dando como resultado una solución de color pardo oscuro a la que se le añadieron trietilamina (0,894 ml, 6,41 mmol) y 2-metoxipiridin-4-amina (0,251 g, 2,02 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando del 5 al 20 % de una mezcla 7:1 de acetonitrilo:metanol en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-ciano-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (248 mg, 0,540 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,09 (s a, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,72 (s, 3H); LCMS: $[\text{ES}]^+$ observado 459,14.

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

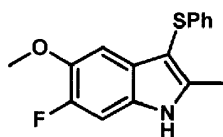
2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina



25 Una solución a temperatura ambiente de 3-fluoro-4-metoxianilina (25,0 g, 177 mmol) en una solución acuosa concentrada 12 M de ácido clorhídrico (60 ml) se agitó durante dos horas, después de lo cual se enfrió a 0 °C, a la que se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (14,2 g, 205 mmol), en agua (50 ml) durante 45 minutos, con control de la temperatura interna de tal forma que la temperatura reacción no se calentarse por encima de 5 °C. Después de agitar durante una hora a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución prefabricada de 0 °C de cloruro de estaño (II) dihidrato (168 g, 744 mmol) en una solución acuosa concentrada 12 M de ácido clorhídrico (125 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, después de lo cual se almacenó en el congelador durante una noche (12 horas), lo que condujo a la formación de un precipitado. Este sólido de color pardo oscuro se lavó sucesivamente con agua (2 x 100 ml) y éter dietílico (3 x 100 ml), y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina en bruto en forma de un sólido de color pardo pastoso (obsérvese que este sólido en bruto también puede usarse directamente en la siguiente etapa). Como parte del proceso de purificación y aislamiento, la sal clorhidrato de hidrazina en bruto se reconstituyó en agua (100 ml) y una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (200 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml), se lavó con sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), agua (2 x 20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina en forma de un sólido de color amarillo claro (15,0 g, 96,1 mmol, rendimiento del 54 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,87 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,49-6,53 (m, 1H), 5,06 (s a, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (s a, 2H).

45 Una porción de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (5,00 g, 32,0 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 ml), a la que se le añadió una solución de hidrogenocloruro (15 ml, 2,5 M en etanol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml), y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina en forma de un sólido de color blanquecino (4,7 g).

50 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-1H-indol

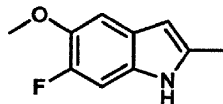


55 Una suspensión de clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (1,86 g, 9,65 mmol) y 1-(feniltio)propan-2-ona (1,13 g, 6,80 mmol) en alcohol isobutílico (25 ml) se calentó a 90 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo de color naranja. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 80 g, 60 ml/min) usando acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos durante 40 minutos para proporcionar 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-

1H-indol (1,39 g, 4,84 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,17 (s a, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,00-7,08 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

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

5

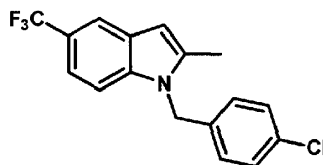


A una suspensión de níquel Raney (7,40 g, 126 mmol, solución al 50 % en agua) en etanol absoluto (40 ml) se le añadió 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-3-(feniltio)-1H-indol sólido (1,39 g, 4,84 mmol). La suspensión de reacción se calentó a 90 °C durante cinco horas, después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se concentró para dar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 40 g, 40 ml/min) usando acetato de etilo del 5 al 70 % en hexanos durante 30 minutos para proporcionar 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol (0,690 g, 3,85 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,76 (s a, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

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

20

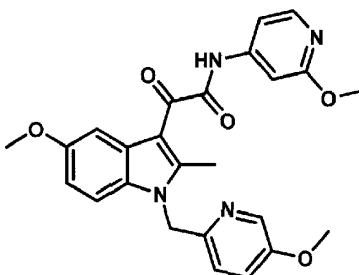
1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol



A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol (0,212 g, 0,491 mmol) en ácido trifluoroacético (3,3 ml) se le añadió ácido 2-mercaptobenzoico (0,151 g, 0,982 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después de lo cual el ácido trifluoroacético se retiró al vacío. El residuo restante se reconstituyó en acetato de etilo (50 ml), se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3 x 30 ml) y agua (1 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió usando cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 40 g) usando acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos durante 45 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol (0,0370 g, 0,114 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,85 (s, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,38 (d, 3H).

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

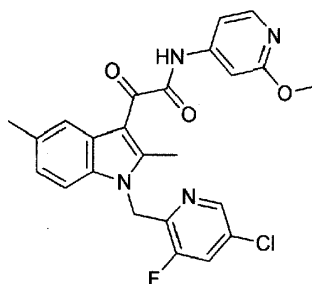
2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (43)



2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo-oro usando la ruta general 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,43 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

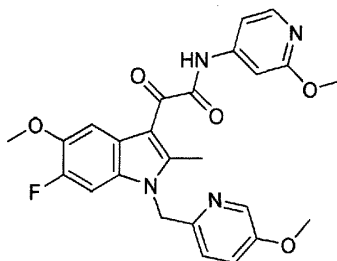
2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (33) - comparativo

45



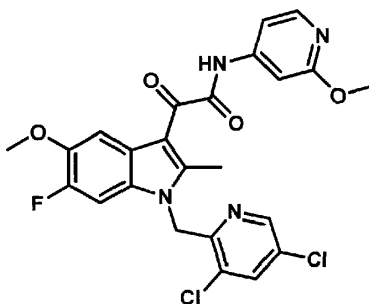
5 2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido en usando la ruta general 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,01 (s, 1H), 8,29-8,30 (m 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,47 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

10 **2-(6-fluoro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (32)**



15 2-(6-fluoro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,06-7,28 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,84 (d, 6H), 3,82 (s, 3H).

20 **2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (13)**



25 A una solución a 0 °C de 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol (132 mg, 0,737 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo puro (0,129 ml, 1,47 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después de lo cual el análisis por LCMS indicó la finalización de la reacción (análisis a través del producto de metanólisis). La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después se reconstituyó en diclorometano (10 ml), al que se le añadió metanol (1,0 ml, 25 mmol). La reacción se extrajo con diclorometano (1 x 30 ml), después con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (172 mg, 0,648 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color rosado-castaño.

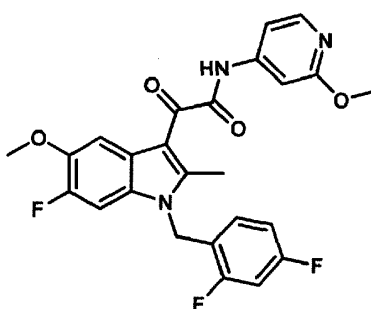
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,49 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

35 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 99 % partiendo de 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo, 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina, y N,N-dimetilformamida como disolvente usando el procedimiento general B. El producto se usó en la etapa posterior sin purificación.

El ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético se sintetizó en forma de un sólido de color rosa con un rendimiento del 89 % partiendo de 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo usando el procedimiento general C. El material se usó en la etapa posterior sin purificación.

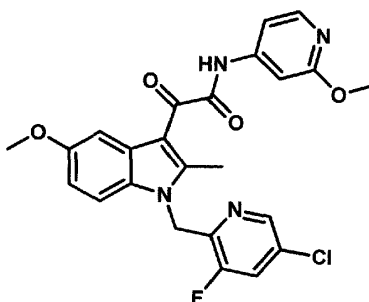
5 La 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 53 % partiendo de ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético usando el procedimiento general D. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando del 3 al 9 % de una solución 7:1 de acetonitrilo/metanol en diclorometano durante 60 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,04 (s a, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

15 **2-(1-(2,4-difluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (14) - comparativo**



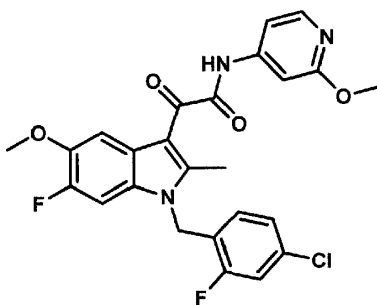
20 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 26 % partiendo de 2-(6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo usando la ruta general 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,48-6,54 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,89 (s, 6H, dos desplazamientos isócronos), 2,63 (s, 3H).

25 **2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (87)**



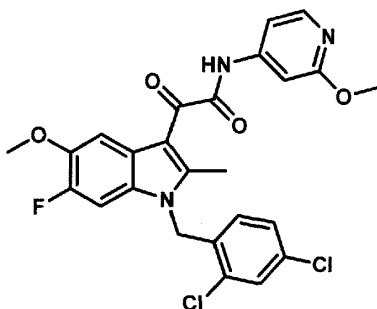
30 2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido partiendo de clorhidrato de 5-cloro-2-clorometil-3-fluoro-piridina usando la ruta general 1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

35 **2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (91) - comparativo**



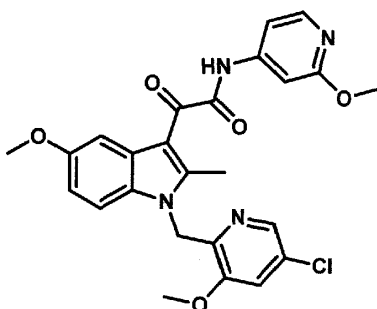
2-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos durante 60 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,05 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,97 (s, 6H, dos desplazamientos isócronos), 2,70 (s, 3H).

10 **2-(1-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (92) - comparativo**



15 2-(1-(2,4-diclorobencil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos durante 60 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,06 (s a, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,97 (s, 6H, dos desplazamientos isócronos), 2,65 (s, 3H).

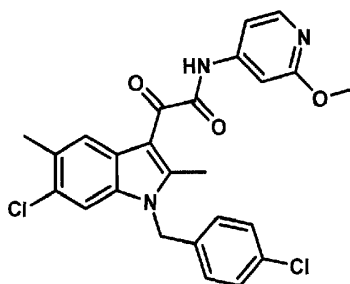
20 **2-(1-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (100)**



25 2-(1-((5-cloro-3-metoxipiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos durante 60 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,97 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

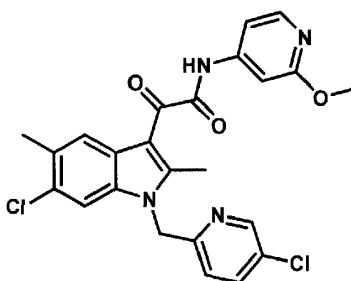
30 **2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (93) - comparativo**

35



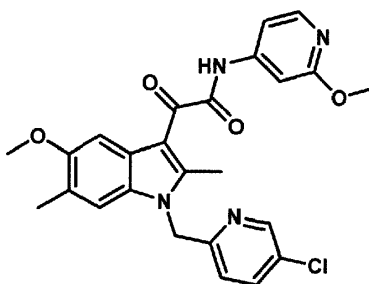
5 2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 70 % en hexanos durante 30 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,15-7,16 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (d, 3H), 2,67 (d, 3H), 2,48 (s, 3H).

10 **2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (94) - comparativo**



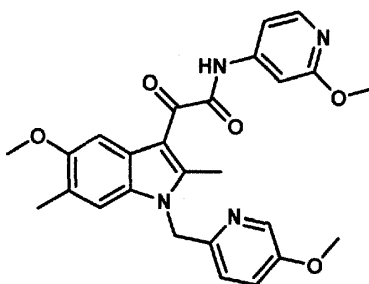
15 2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 70 % en hexanos durante 30 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

20 **2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (95) - comparativo**



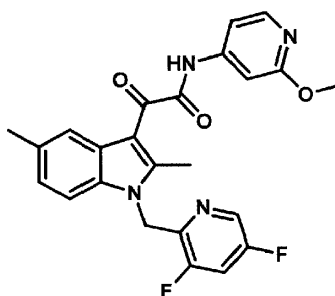
25 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 10 al 70 % en hexanos durante 35 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,13 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺, observado 479,0.

30 **2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (96) - comparativo**



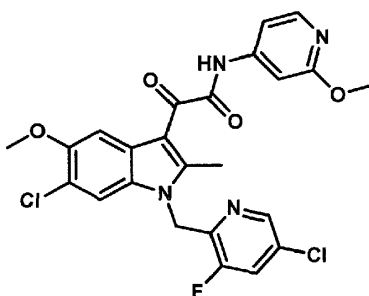
2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por dos realizaciones sucesivas de cromatografía sobre gel de sílice, usando en primer lugar acetato de etilo del 10 al 70 % en hexanos durante 35 minutos seguido del 10 al 50 % de una solución 7:1 de acetonitrilo:metanol en diclorometano durante 30 minutos. ¹H RMN (400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 9,20 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

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



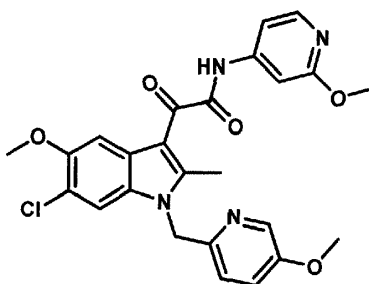
2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color pardo pálido usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos durante 50 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s a, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

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



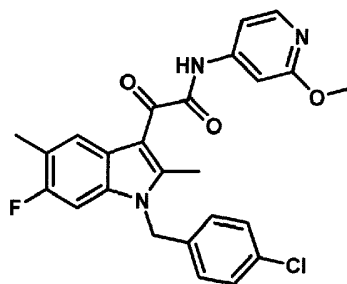
2-(6-cloro-1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos durante 40 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,04 (s a, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,83 (s, 3H). LCMS, 1,85 min, [ES]⁺ observado 517,84.

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



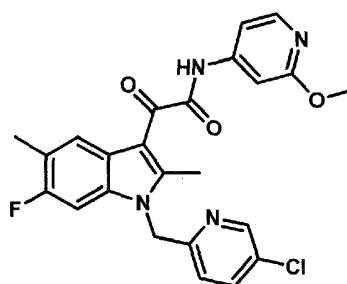
5 2-(6-cloro-5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos durante 60 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,04 (s a, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,94 (s, 6H, dos desplazamientos isócronos), 3,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LCMS: [ES]⁺ observado 494,93.

10 **2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (89) - comparativo**



15 2-(1-(4-clorobencil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 5 al 80 % en hexanos durante 35 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

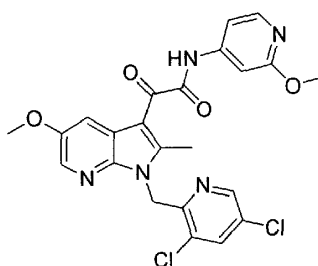
20 **2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (90) - comparativo**



25 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 1. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 5 al 80 % en hexanos durante 35 minutos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,11 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,26 (m, 1H, isócrono con CDCl₃), 7,15 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

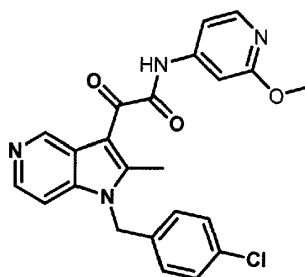
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la ruta general 2:

35 **2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (29)**



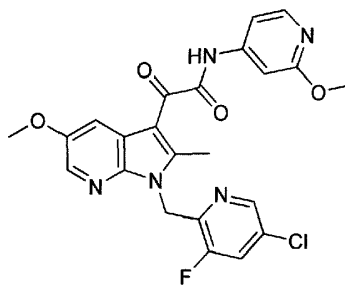
Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 28 % partiendo de ácido 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como disolvente usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

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



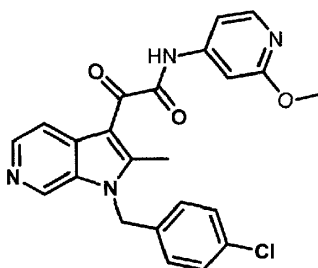
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se preparó de acuerdo con la ruta general 2 en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 9,28 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

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



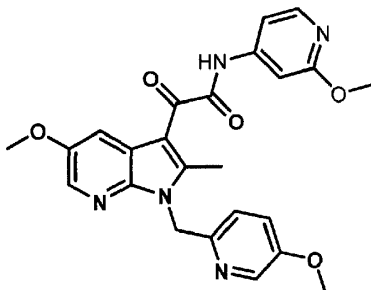
Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 44 % partiendo de ácido 2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14-8,17 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 5,73 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,77 (s, 3H).

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



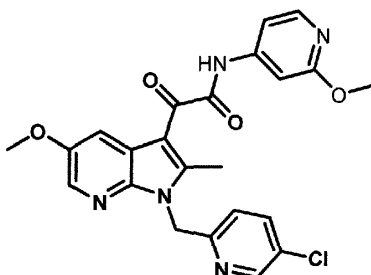
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,84 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

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



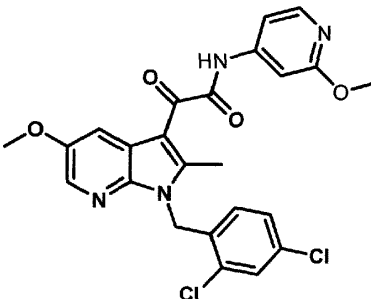
- 10 2-(5-metoxi-1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,12 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,09 - 8,16 (m, 3H), 7,10 - 7,1 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

- 15 **2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (41)**



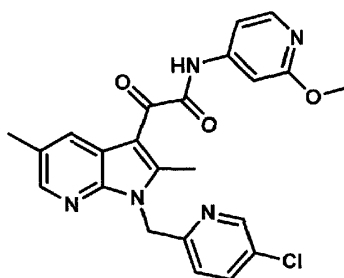
- 20 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 52 % partiendo de ácido 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como disolvente usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,21 (s a, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,05 - 8,12 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

- 25 **2-(1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (42) - comparativo**



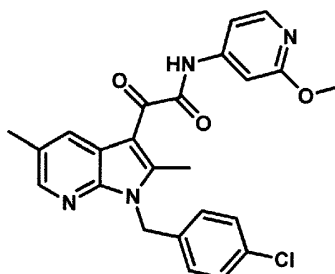
- 30 2-(1-(2,4-diclorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido usando la ruta general 2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,14 (s a, 1H), 8,15 - 8,19 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,14 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 1H), 6,37-6,39 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

- 35 **(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (75)- comparativo**



5 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 % partiendo de ácido 2-(1-(5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como disolvente usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,15 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LCMS: [ES]⁺ observado 450,0.

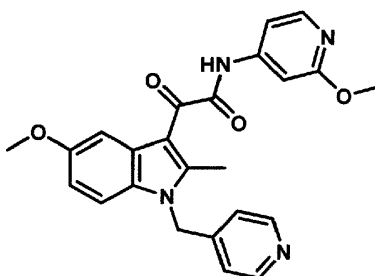
10 **2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (76) - comparativo**



15 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 71 % partiendo de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-2,5-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-2-oxoacético y *N,N*-dimetilformamida como disolvente usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,08 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). LCMS: [M+H]⁺ observado 449,0.

20 **Los siguientes compuestos o los precursores de los mismos, se prepararon de acuerdo con la ruta general 3:**

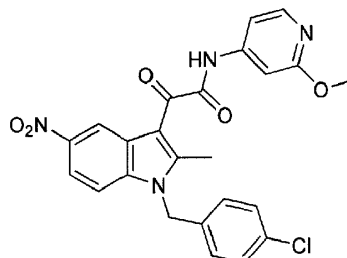
25 **2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (16) - comparativo**



30 A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (500 mg, 3,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió cuidadosamente una dispersión al 60 % en aceite mineral de hidruro sódico (248 mg, 6,20 mmol), seguido de 4-(bromometil)piridina hidrobromuro (785 mg, 3,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas, después se lo cual se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando del 5 al 20 % de una solución 7:1 de acetonitrilo:metanol en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol (0,324 g, 1,28 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (dd, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,84 (s, 3H). LCMS: [ES]⁺ observado 253,13.

2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 7 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN MHz, CDCl₃ δ (ppm): 9,03 (s a, 1H), 8,55 (dd, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); LCMS: [ES]⁺ observado 431,20.

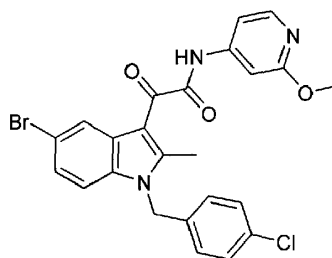
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (19) - comparativo



A una solución de 2-metil-5-nitro-1H-indol (1,00 g, 5,68 mmol) en acetonitrilo (11,4 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,57 g, 11,4 mmol), y cloruro de 4-clorobencilo (0,914 g, 5,68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas, después de lo cual estaba completa como se mostró por el análisis por LCMS. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y después se concentró para retirar el acetonitrilo, lo que condujo a la formación de un precipitado. Este sólido se filtró y se secó para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol en forma de un sólido (1,50 g, 4,99 mmol, rendimiento del 88 %).

2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó usando 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol siguiendo el procedimiento general G para producir 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida en forma de un sólido con un rendimiento del 44 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,17 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 3H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

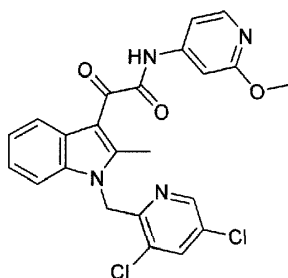
2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (18) - comparativo



A una solución de 5-bromo-2-metil-1H-indol (2,05 g, 9,76 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se le añadió 1-cloro-4-(clorometil)benceno (7,65 ml, 9,76 mmol) seguido de carbonato potásico (4,05 g, 29,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos para proporcionar 5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol en forma de un sólido de color naranja con un rendimiento del 35 %.

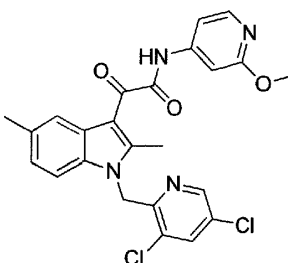
2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 22 % usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,07 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

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



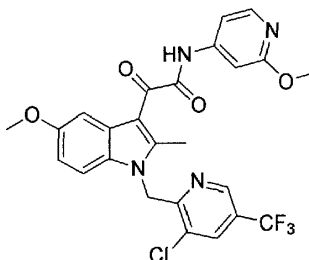
5 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,12-8,18 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

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



10 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

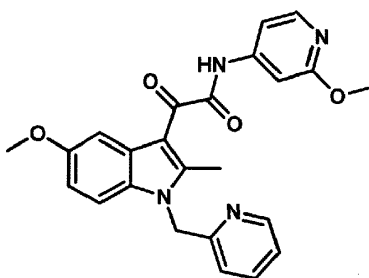
1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoacil-2-metil-1H-indol (28)



20 A una suspensión de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (0,280 g, 1,74 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió 3-cloro-2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina (0,400 g, 1,74 mmol) y carbonato potásico (0,481 g, 0,348 mmol) se calentó a 70 °C durante 18 h, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en agua (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 40 % en hexanos para proporcionar 1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (129 mg, 0,218 mmol, rendimiento del 13 %) en forma de un sólido.

30 1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 18 % partiendo de 1-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

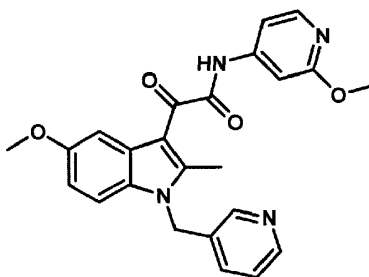
2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (77)



5 A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (1,00 g, 6,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,372 g, 9,31 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo
 10 cual se añadió bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (1,88 g, 7,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 80 g) usando acetato de etilo del 0 al 80 % en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo-pardo con un rendimiento del 36 %.

15 2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 8 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,33 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

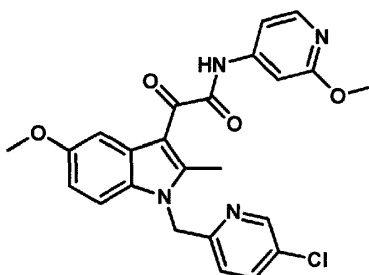
20 **2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (78) - comparativo**



25 A una solución de 5-metoxi-2-metil-1H-indol (1,70 g, 10,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C se añadió le hidruro sódico (0,633 g, 15,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después de lo cual se añadió bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (2,67 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 80 g) usando acetato de etilo del 0 al 80 % en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol en forma de un sólido de color amarillo-pardo con un rendimiento del 34 %.

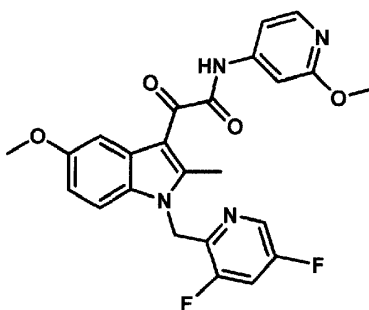
30 2-(5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 2 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol usando el procedimiento general G en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 2,21 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,17 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,26 (m, 1H, isócrono con CDCl₃), 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

35 **2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (79)**



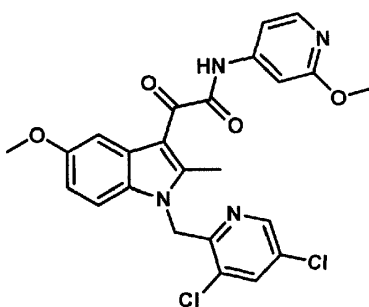
5 Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo en partiendo de 5-cloro-2-(clorometil)piridina usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H, isócrono con CDCl_3), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

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



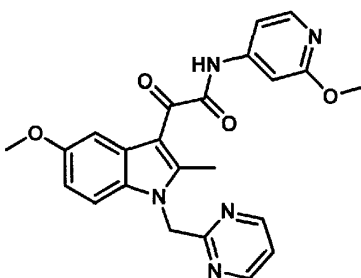
10 2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 3,5-Difluoro-2-(clorometil)piridina usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

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



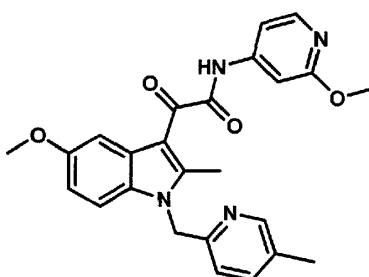
20 2-(1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

25 **2-(5-metoxi-2-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (83) - comparativo**



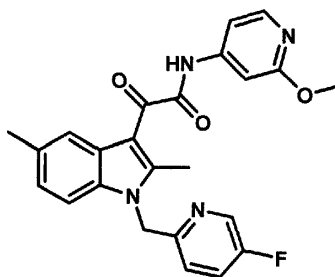
5 2-(5-metoxi-2-metil-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

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



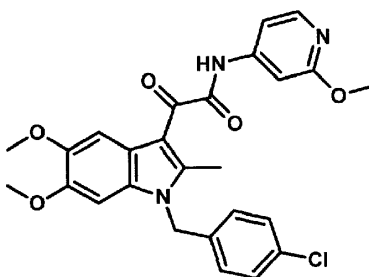
10 2-(5-metoxi-2-metil-1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

15 **2-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (85) - comparativo**



20 2-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

25 **2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (44) - comparativo**

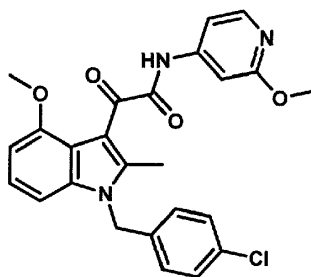


30

A una solución a 0 °C de ácido 5,6-dimetoxi-1H-indolo-2-carboxílico (2,22 g, 10,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió, gota a gota, una solución 2 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (25,1 ml, 50,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a reflujo durante 30 horas. Después, la reacción se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió cuidadosamente hielo-agua (5 ml) seguido de 20 ml más de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía en columna (Biotage, 50 g), usando acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos para proporcionar 5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol (400 mg, 2,09 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido.

2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 32 % partiendo de una mezcla 1:1 de 1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en este etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,06 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). LCMS 1,78 min, [ES]⁺ observado 493,94

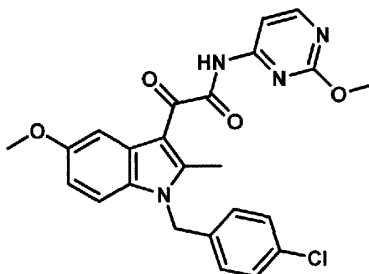
2-(1-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (45) - comparativo



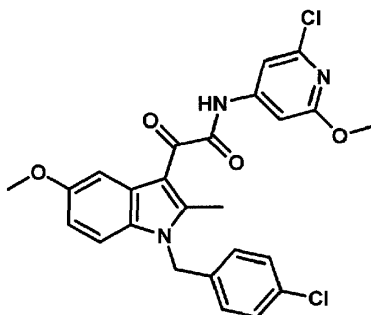
A una solución a 0 °C de 4-metoxi-1H-indolo-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió, gota a gota, una solución 2 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (12,2 ml, 24,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a reflujo durante 15 horas, después de lo cual la reacción estaba completa. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió cuidadosamente hielo-agua (5 ml) seguido de 20 ml más de agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar 4-metoxi-2-metil-1H-indol (0,780 g, 4,84 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido.

2-(1-(4-clorobencil)-4-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 4-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,45 (s a, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

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



2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 29 % usando una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,42 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

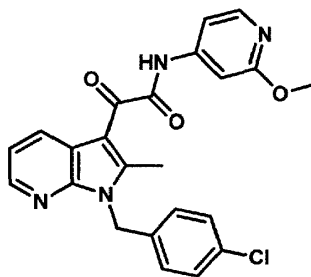
N-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (47) - comparativo

5

N-(2-cloro-6-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 70 % usando una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción).
 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,20 (s a, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). LCMS: 1,77 min, [ES]⁺ observado 498,36

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

15

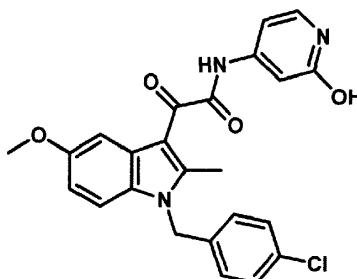


20

2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,20 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 5,60 (d, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

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

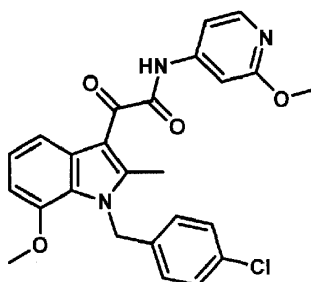
25



30

2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 10 % partiendo de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,28 (s a, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

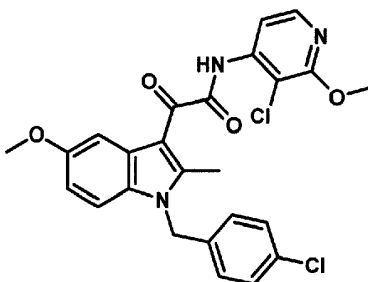
2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (51) - comparativo



5 A una solución a 0 °C de ácido 7-metoxi-1H-indolo-2-carboxílico (1,91 g, 9,99 mmol) en 1,4-1,4-dioxano (20 ml) se le añadió, gota a gota, una solución 2 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (12,2 ml, 24,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a reflujo durante 20 horas, después de lo cual la reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente mediante la adición de hielo-agua (5 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g) usando acetato de etilo del 10 al 100 % en hexanos para proporcionar 4-metoxi-2-metil-1H-indol (0,900 g, 5,59 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido.

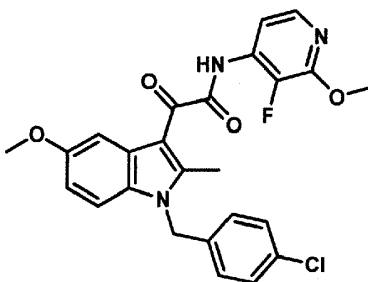
15 2-(1-(4-clorobencil)-7-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 4-metoxi-2-metil-1H-indol usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,02 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,24-7,26 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS: 2,01 min, [ES]⁺ observado 463,91.

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



25 N-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 11 % partiendo de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,16 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,58 (s, 3H). LCMS, 2,62 min, [ES]⁺ observado 498,36

30 **2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (53) - comparativo**

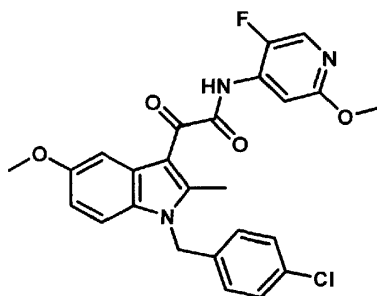


35 A una solución a temperatura ambiente de 2-metoxipiridin-4-amina (620 mg, 5,00 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió Selectfluor (1,77 g, 5,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x

10 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 10 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g) usando acetato de etilo del 10 al 100 % en hexanos para proporcionar 3-fluoro-2-metoxipiridin-4-amina (0,100 g, 0,700 mmol, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido.

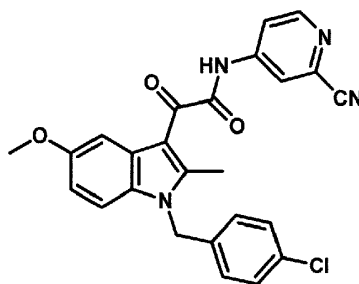
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 18 % partiendo de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

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



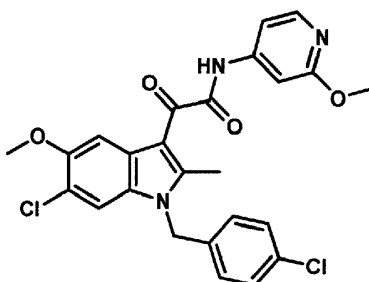
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 12 % partiendo de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,35 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LCMS, 2,09 min, [ES]⁺ observado 481,90.

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



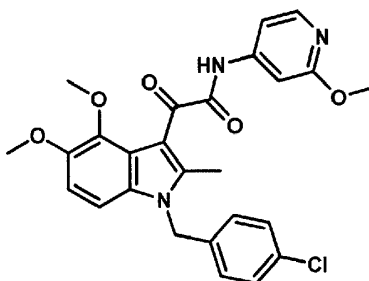
2-(1-(4-clorobencil)-5,6-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 41 % partiendo de una mezcla de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol y 1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G (1,3-bis(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol no reacciona en esta etapa y se separa fácilmente de la mezcla de reacción). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,41 (s a, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS: 1,86 min, [ES]⁺ observado 458,90

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



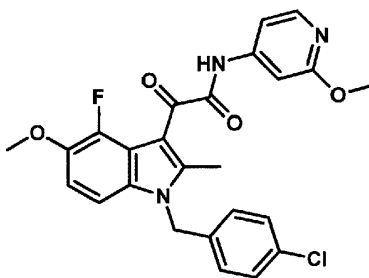
5 2-(6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 6-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,12 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). LCMS, 2,03 min, [ES]⁺ observado 498,34.

10 **2-(1-(4-clorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (56) - comparativo**



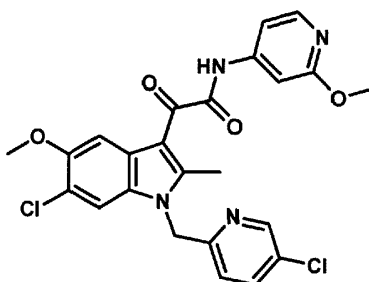
15 2-(1-(4-clorobencil)-4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,48 (s a, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

20 **2-(1-(4-clorobencil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (59) - comparativo**



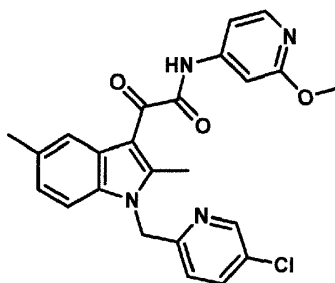
25 2-(1-(4-clorobencil)-4-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,76 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). LCMS, 1,80 min, [ES]⁺ observado 481,90.

30 **2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (60)**



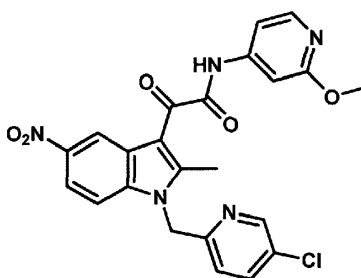
5 2-(6-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,17 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS: 1,80 min, $[\text{ES}]^+$ observado 499,35.

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



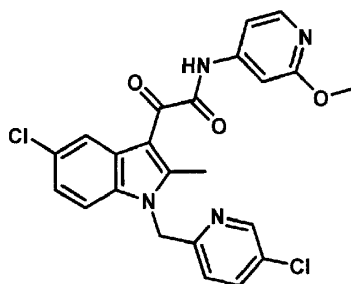
10 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,01 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,46 (s, 3H). LCMS: 1,75 min, $[\text{ES}]^+$ observado 448,90.

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



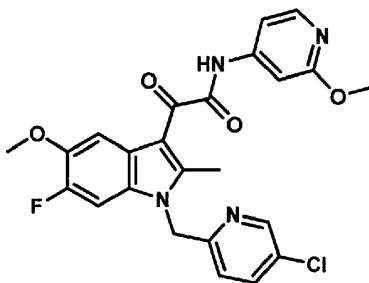
20 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). LCMS: 1,69 min, $[\text{ES}]^+$ observado 479,87.

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



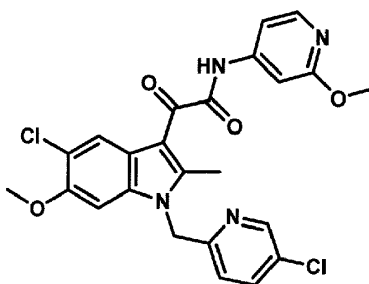
5 2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,98 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LCMS: 1,85 min, $[\text{ES}]^+$ observado 469,32.

10 **2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (64) - comparativo**



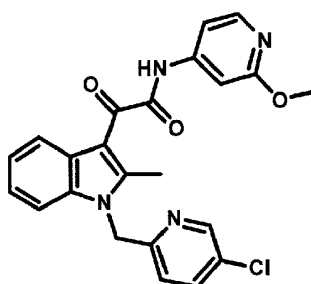
15 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,05 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LCMS: 1,66 min, $[\text{ES}]^+$ observado 482,89.

20 **2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (67) - comparativo**



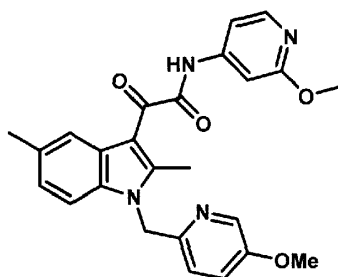
25 2-(5-cloro-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,07 (s a, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,71 (s, 3H). LCMS: 1,75 min, $[\text{ES}]^+$ observado 499,35.

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



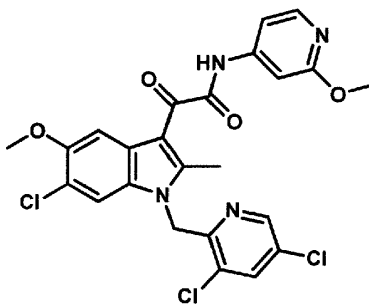
5 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo en usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,06 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,17(d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LCMS: 1,63 min, [ES]⁺ observado 434,86.

10 **2-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (69) - comparativo**



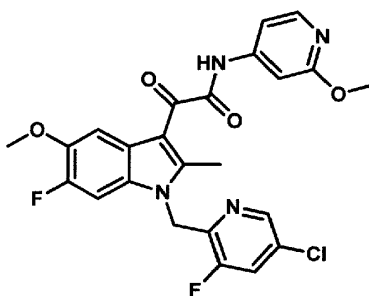
15 2-(1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,05 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,67(d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LCMS, 1,55 min, [ES]⁺ observado 444,48.

20 **2-(6-cloro-1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (70) - comparativo**



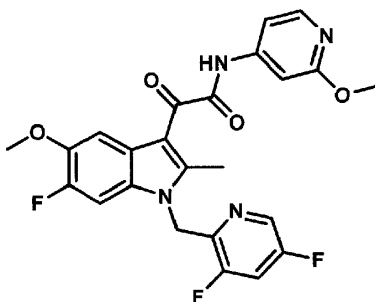
25 2-(6-cloro-1-((3,5-dicloropiridin-2-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 33 % partiendo de 1-((5-metoxipiridin-2-il)metil)-2,5-dimetil-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,08 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). LCMS: 1,96 min, [ES]⁺ observado 533,79.

30 **2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (99) - comparativo**



5 2-(1-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo claro usando la ruta general 3. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos durante 30 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,00 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,24-7,25 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 5,42 (d, 2H), 3,95 (d, 6H), 2,84 (s, 3H).

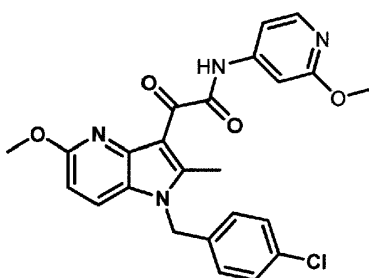
10 **2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (101) - comparativo**



15 2-(1-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color blanco usando la ruta general 3. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 5 al 40 % en hexanos durante 60 minutos. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,02 (s a, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). LCMS: $[\text{ES}]^-$, observado 483,04.

20 **Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la ruta general 4:**

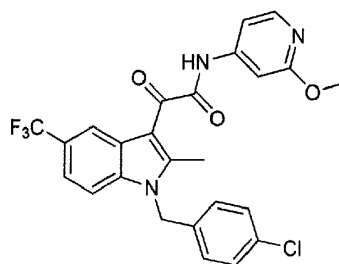
2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (36) - comparativo



25 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo con la ruta general 4 y la ruta general 2.

30 5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina se sintetizó en forma de un sólido partiendo de 6-metoxipiridin-3-amina usando la ruta general 4. LCMS: $[\text{ES}]^+$ observado 163,05.

35 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido partiendo de 5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina usando la ruta general 2. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,02 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

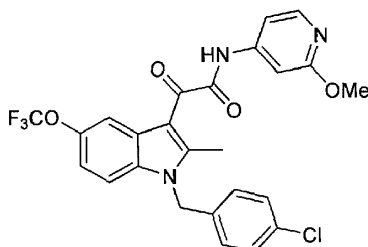
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (21) - comparativo

5 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó en forma de un aceite con un rendimiento del 100 % partiendo con clorhidrato de (4-(trifluorometil)fenil)hidrazina y t-BuOH como disolvente.

10 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 22 % partiendo con 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol y 1-cloro-4-(clorometil)benceno usando el procedimiento general B, excluyendo el uso de yoduro potásico.

15 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol se sintetizó en forma de un aceite con un rendimiento del 78 % partiendo con 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometil)-1H-indol siguiendo el procedimiento general J.

20 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 35 % partiendo con 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometil)-1H-indol siguiendo el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,18-7,31 (m, 3H), 7,16-7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

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

25 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo con la ruta 4 y la ruta 3.

30 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 98 % partiendo de clorhidrato de (4-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina y t-BuOH como disolvente usando el procedimiento M.

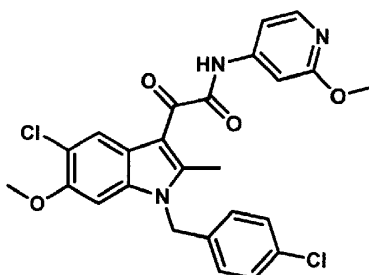
35 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 11 % partiendo de 2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol, 1-cloro-4-(clorometil)benceno, acetonitrilo como disolvente, y excluyendo el uso de yoduro potásico usando el procedimiento general B.

1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 55 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-2-metil-3-(feniltio)-5-(trifluorometoxi)-1H-indol usando el procedimiento general J.

40 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 50 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,14-7,31 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,72 (s, 3H).

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

45



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

5

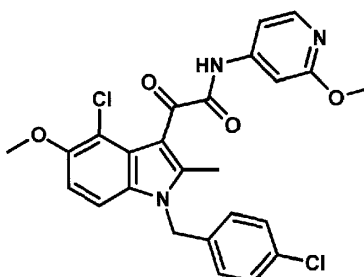
5-cloro-6-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó en forma de un aceite de color naranja usando la ruta general 4.

2-(5-cloro-1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 5-cloro-6-metoxi-2-metil-1H-indol usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

10

2-(4-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (58) - comparativo

15



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

20

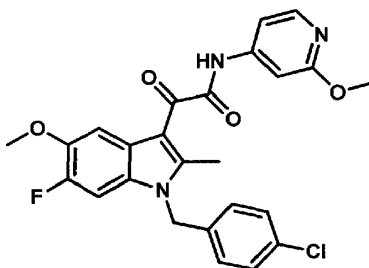
4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó usando la ruta 4.

2-(4-cloro-1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 4-cloro-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando la ruta general 3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,84 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). LCMS: 1,90 min, [ES]⁺ observado 498,36.

25

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

30



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

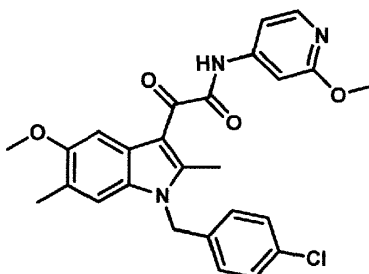
35

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

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

forma de un sólido de color amarillo partiendo de 6-fluoro-5-metoxi-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,04 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 2,68 (s, 3H). LCMS: $[\text{ES}]^+$ observado 482,0.

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



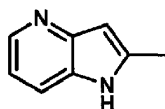
10 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó usando la ruta general 4 y la ruta general 3.

5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido usando la ruta general 4. LCMS: $[\text{ES}]^+$ observado 176,0.

15 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2,6-dimetil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo partiendo de 15-metoxi-2,6-dimetil-1-indol usando la ruta general 3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,05 (s a, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LCMS: $[\text{ES}]^+$ observado 478,0.

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

25 **2-metil-1H-pirrololo[3,2-b]piridina**



30 A una solución a 10 °C de 2-cloropiridin-3-amina (2,00 g, 15,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (31,2 ml, 31,2 mmol). A esta mezcla de reacción se le añadió cloroformiato de etilo (1,80 ml, 18,7 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió más cantidad de cloroformiato de etilo (0,8 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual se completó mediante el análisis por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó en agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó sobre gel de sílice (ISCO 80 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo al 15 % en hexanos durante 60 minutos. El 2-cloropiridin-3-ilcarbamato de etilo (2,21 g, 11,0 mmol, rendimiento del 71 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,51 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,13 (s a, 1H), 4,28 (c, 2H), 1,34 (t, 3H).

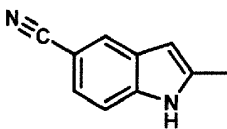
40 A una suspensión de cloruro de litio (341 mg, 8,05 mmol) en 1,4-dioxano (16,4 ml) se le añadió 2-cloropiridin-3-ilcarbamato de etilo (660 mg, 3,29 mmol), tributil(prop-1-inil)estannano (1,00 ml, 3,29 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (76,0 mg, 0,0660 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, después de lo cual la reacción mostró >75 % de producto con algo de material de partida restante. La reacción se continuó calentando durante 12 horas (durante una noche), después de lo cual se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 50 ml), seguido de salmuera (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 60 % en hexanos durante 60 minutos proporcionando 2-(prop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de etilo (420 mg, 2,06 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color oro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,45 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,34 (s a, 1H), 7,21 (dd, 1H), 4,27 (c, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

A una solución de 2-(prop-1-inil)piridin-3-ilcarbamato de etilo (400 mg, 1,96 mmol) en etanol absoluto (653 μl) se le añadió hidróxido sódico sólido (400 mg, 5,88 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato

sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido de color rosa. Este sólido se aisló puro ~90 % en forma de 2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (250 mg, 1,70 mmol, rendimiento del 87 %), y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,39 (dd, 1H), 8,22 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,51 (s, 3H).

5

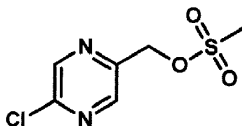
2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo



10 Una suspensión de 5-bromo-2-metil-1H-indol (5,07 g, 24,1 mmol) y cianuro de cobre (I) (10,8 g, 121 mmol) se calentó en *N*-metil pirrolidinona (34,5 ml) a 150 °C. Después de 3 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml), y se diluyó en acetato de etilo (100 ml). Se añadió etilendiamina (30 ml) y la mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo.

15 La purificación se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo al 25-60 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo (1,85 g, 11,9 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,31-7,55 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 2,48 (s, 3H).

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

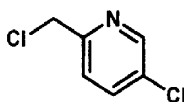


25 A una solución de ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (3,21 g, 20,3 mmol) en éter dietílico (20 ml) y metanol (20,0 ml) se añadió una solución 2 M en éter dietílico de trimetilsilildiazometano (20,3 ml, 40,5 mmol). Se observó inicialmente un burbujeo vigoroso, y el análisis por LCMS después 30 minutos indicó que la reacción estaba completa. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (3,53 g, 20,5 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de un sólido de color castaño. Este material demostró ser >95 % puro por el análisis ¹H RMN y se usó en la etapa posterior sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,09 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

35 A una solución a 0 °C de 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (3,50 g, 20,3 mmol) en tetrahidrofurano (101 ml) se le añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano de hidruro de diisobutilaluminio (42,6 ml, 42,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después de lo cual se inactivó mediante la adición de metanol (2 ml). A esta mezcla se le añadió una solución saturada de tartrato sódico-potásico, y la mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo. La purificación se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 30 al 100 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar (5-cloropirazin-2-il)metanol (1,45 g, 10,0 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,56 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 4,84 (s, 3H), 2,79 (s a, 1H).

45 A una solución a 0 °C de (5-cloropirazin-2-il)metanol (648 mg, 4,48 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió trietilamina (1,87 ml, 13,5 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,699 ml, 8,97 mmol). Después de 20 minutos, el análisis por LCMS indicó la conversión completa en el producto mesilato. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (787 mg, 3,53 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite. El material se usó en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 5-cloro-2-(clorometil)piridina



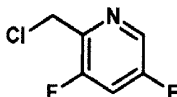
55 A una solución a 0 °C de ácido 5-cloropicolínico (3,00 g, 19,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió dicloruro sulfuroso (2,78 ml, 38,1 mmol), después de lo cual la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Después, la reacción se concentró a sequedad, después se reconstituyó en diclorometano (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió metanol (10 ml), y la reacción se dejó en agitación a

temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 80 g) usando acetato de etilo del 0 al 80 % en hexanos para proporcionar 5-cloropicolinato de metilo fue en forma de un sólido de color blanquecino (2,75 g, 15,2 mmol, rendimiento del 80 %).

A una solución a 0 °C de 5-cloropicolinato de metilo (2,70 g, 15,7 mmol) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,79 g, 47,2 mmol), después de lo cual la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se trató con una solución 1 M de ácido clorhídrico (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavó con agua, después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 80 g) usando acetato de etilo del 0 al 60 % en hexanos para proporcionar (5-cloropiridin-2-il)metanol que estaba en forma de un sólido de color blanquecino (2,15 g, 14,9 mmol, rendimiento del 95 %).

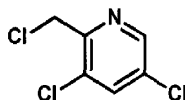
A una solución a 0 °C de (5-cloropiridin-2-il)metanol (2,10 g, 14,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió dicloruro sulfuroso (1,60 ml, 21,9 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (50 µl), después de lo cual la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró para dar un residuo que se reconstituyó en agua (15 ml), acetato de etilo (15 ml), y una solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 40 g) usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos para proporcionar 5-cloro-2-(clorometil)piridina en forma de un aceite de color pardo claro (2,11 g, 13,0 mmol, rendimiento del 89 %).

25 3,5-Difluoro-2-(clorometil)piridina



30 3,5-Difluoro-2-(clorometil)piridina se preparó usando el procedimiento para la preparación de 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,31 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 4,69 (s, 2H).

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

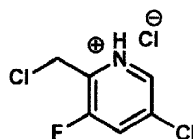


35 A una solución a 0 °C de ácido 5-cloropicolínico (5,00 g, 26,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota) en diclorometano (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3,28 g, 26,0 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante dos horas. Después, la reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, después de lo cual se añadió gota a gota metanol (10 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora, donde se mostró como completa mediante el análisis por LCMS. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar 3,5-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (5,36 g, 26,0 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 A una solución a 0 °C de 3,5-dicloropiridin-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 24,3 mmol) en metanol (40 ml) se le añadió borohidruro sódico (1,80 g, 48,5 mmol), después de lo cual la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), se concentró para dar un residuo, se reconstituyó en agua (60 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar (3,5-dicloropiridin-2-il)metanol (2,90 g, 16,3 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite viscoso. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación.

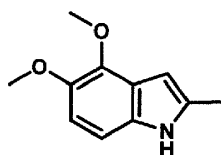
55 A una solución a 0 °C de (3,5-dicloropiridin-2-il)metanol (2,90 g, 16,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,31 g, 19,6 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se lavó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 40 ml) y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 9 % en hexanos para proporcionar 3,5-dicloro-2-(clorometil)piridina (2,40 g, 12,2 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,36 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,66 (s, 2H).

60

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

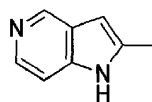
5 A una solución a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ácido 5-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico (4,80 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano (96 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (3,73 g, 27,34 mmol), gota a gota, seguido de trietilamina (3,80 ml, 27,3 mmol), dando como resultado una suspensión de color castaño. Esta mezcla de reacción se agitó a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos, después de lo cual los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado restante se enfrió $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se añadió una solución de borohidruro sódico (1,55 g, 40,1 mmol) en agua (15 ml), y la mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, después se diluyó con agua (100 ml), y se ajustó a $\text{pH}\sim 7$ con 2 ml de una solución al 10 % de ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 0,5 % en diclorometano para proporcionar (5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (2,33 g, 14,4 mmol, 53,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 A una solución a temperatura ambiente de (5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (1,87 g, 11,6 mmol) en diclorometano (19 ml) se le añadió cloruro de tionilo (2,80 ml, 38,6 mmol), y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante una hora. Después, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar clorhidrato de 5-cloro-2-clorometil-3-fluoro-piridina en forma de un sólido de color castaño (1,70 g, 7,85 mmol, rendimiento del 68 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,41 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,71 (s, 2H).

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

25 A una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ácido 4,5-dimetoxi-1H-indolo-2-carboxílico (1,01 g, 4,97 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió, gota a gota, una solución 2 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (12,43 ml, 50,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y después se calentó a reflujo durante 30 horas, después de lo cual la reacción se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se inactivó cuidadosamente mediante la adición de hielo-agua (5 ml), se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g) usando acetato de etilo del 50 al 80 % en hexanos para proporcionar (4,5-dimetoxi-1H-indol-2-il)metanol (0,600 g, 2,89 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido.

35 A una solución a temperatura ambiente de (4,5-dimetoxi-1H-indol-2-il)metanol (100 mg, 0,483 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió trietilsilano (0,462 ml, 2,90 mmol) seguido de ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,480 ml, 6,27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas (después de lo cual se mostró que estaba completa mediante el análisis por LCMS), se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro sódico, se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 15 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía en columna (Biotage, 10 g) usando acetato de etilo del 10 al 80 % en hexanos para proporcionar 4,5-dimetoxi-2-metil-1H-indol (50,0 mg, 0,262 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido.

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

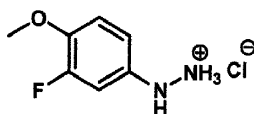
50 Se condensó prop-1-ina (1,06 ml, 18,7 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, después de lo cual se añadió una solución de color rojizo-pardo de 3-yodopiridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (2,00 g, 6,25 mmol, Alfa Aesar), yoduro de cobre (I) (0,119 g, 0,625 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,219 g, 0,312 mmol), y trietilamina (4,79 ml, 34,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,3 ml). La reacción se volvió de un color verde oliva tras la adición a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la reacción mostró estar completa mediante el análisis por LCMS, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó en agua, se

55

extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo de color pardo que se purificó sobre gel de sílice (ISCO 80 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 50 % en hexanos durante 60 minutos. El producto, 3-(prop-1-inil)piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,54 g, 6,63 mmol, rendimiento del 106 %) se aisló en forma de un aceite de color oro (atrapado con acetato de etilo ~6 % por ¹H RMN). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,31 (s a, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

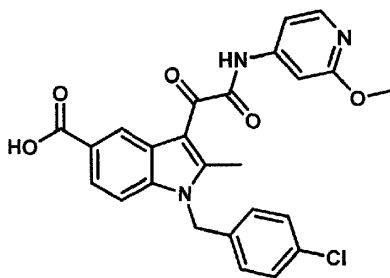
A una solución de 3-(prop-1-inil)piridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (1,54 g, 6,63 mmol, con acetato de etilo residual al 6 %) en MeOH (14,7 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (3,00 ml, 19,9 mmol). Después, la reacción se agitó a 70 °C durante 60 horas, después de lo cual estaba completa mediante el análisis por LCMS, después de lo cual se concentró y se purificó directamente sobre gel de sílice (Luknova 80 g, 20 ml/min) usando metanol del 3 al 10 % en diclorometano durante 45 minutos. El producto, 2-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (729 mg, 5,52 mmol, rendimiento del 83 %) se aisló en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,60 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).

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



Este compuesto se sintetizó en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 54 % partiendo de 3-fluoro-4-metoxianilina usando el procedimiento general H. Como parte del proceso de purificación/aislamiento, la sal clorhidrato de hidrazina que se genera usando el procedimiento general H se reconstituyó en agua (100 ml) y una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (200 ml), se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), se lavó sucesivamente con agua (2 x 20 ml) y una solución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina en forma de un sólido de color amarillo claro (15,0 g, 96,1 mmol, rendimiento del 54 %). Una porción de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina (5,00 g, 32,0 mmol) se disolvió en etanol absoluto (50 ml), al que se le añadió una solución de hidrogenocloruro (15 ml, 2,5 M en etanol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml), y se secó para proporcionar clorhidrato de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)hidrazina en forma de un sólido de color blanquecino (4,7 g).

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



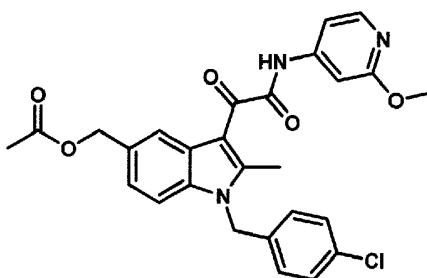
A una suspensión de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxílico (350 mg, 1,17 mmol) en éter dietílico (50 ml) y metanol (50,0 ml) se le añadió una solución 2 M en éter dietílico de trimetilsilildiazometano (2,92 ml, 5,84 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual la suspensión se volvió homogénea y de color oro. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo (350 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color castaño, que se usó en la etapa posterior sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,16 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Se sintetizó 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 56 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,19 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

A una solución de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo (46,8 mg, 0,0950 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,285 ml, 0,285 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después de lo cual se añadió más cantidad de solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,285 ml,

0,285 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 minutos, después se redujo a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante una noche (14 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, el tetrahidrofurano se retiró, y el residuo resultante se diluyó en agua, se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa 6 M de ácido clorhídrico (95 µl), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó sobre gel de sílice (Luknova 12 g, 10 ml/min) usando MeOH del 3 al 9 % en diclorometano durante 60 minutos proporcionando ácido 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxílico (19,7 mg, 0,0410 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color oro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

(1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il)acetato de metilo (10) - comparativo

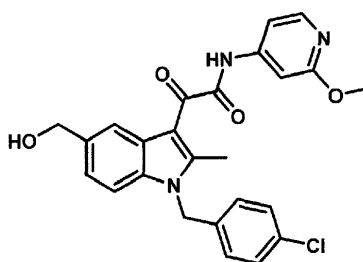


A una solución a 0 °C de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxílico (515 mg, 1,72 mmol) en tetrahidrofurano (10,7 ml) se le añadió gota a gota una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano (3,44 ml, 3,44 mmol) durante 5 minutos. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 2 horas, después de lo cual se añadió más cantidad de solución 0,1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano (0,5 ml). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura y después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (2 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo transparente que solidificó para dar un sólido de color blanco al vacío. La purificación de este material se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 20 al 75 % durante 40 minutos. Las fracciones 10-33 se recogieron y se concentraron para proporcionar (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (390 mg, 1,37 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,75 (d, 2H), 2,36 (s, 3H).

A una solución a 0 °C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (482 mg, 1,69 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió trietilamina (0,282 ml, 2,02 mmol), seguido de anhídrido acético (0,167 ml, 1,77 mmol) y DMAP (10,3 mg, 0,0840 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, la reacción estaba completa aproximadamente al 90 % mediante el análisis por LCMS. La reacción se almacenó en el congelador durante 12 horas, después de lo cual se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)acetato de metilo (512 mg, 1,562 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

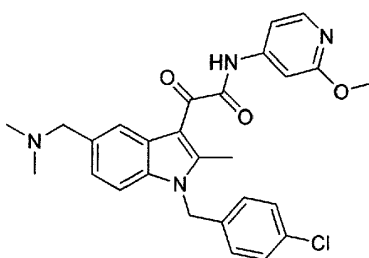
(1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il)acetato de metilo se sintetizó en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 67 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxilato de metilo usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,02 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 7,16 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

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



A una solución a 0 °C de (1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il)acetato de metilo (173 mg, 0,342 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml) y agua (3,4 ml) se le añadió una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (342 µl, 1,03 mmol). Después de 2 horas, la reacción se calentó a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió más cantidad de solución 3 M de hidróxido sódico (114 µl, 0,343 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró para retirar el tetrahidrofurano y se diluyó en agua, se inactivó mediante la adición de una solución 6 M de ácido clorhídrico (230 µl), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido. La purificación sobre gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 15 al 60 % en hexanos durante 60 minutos proporcionó 2-(1-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (121 mg, 0,257 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,04-8,07 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 5,53 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

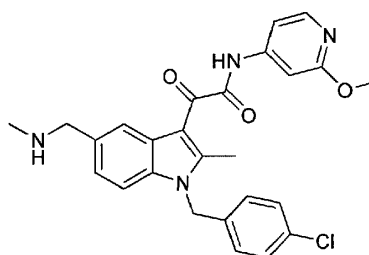
2-(1-(4-clorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (26) - comparativo



A una solución a 0 °C de clorocromato de piridinio (20,6 mg, 0,0950 mmol) adsorbido sobre celite (200 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (43,0 mg, 0,0930 mmol) en diclorometano (6 ml). Después de 4 horas, a la reacción se le añadieron 20 mg más de clorocromato de piridinio (20 mg) adsorbido sobre celite (200 mg), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (15 horas), después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se filtró a través de celite con diclorometano como disolvente y el filtrado resultante se concentró para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (40,5 mg, 0,0880 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color naranja. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación.

Una solución al 40 % en peso de dimetilamina (23,0 µl, 0,181 mmol) y 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (101 mg, 0,218 mmol) en 1,2-dicloroetano (3,6 ml) se sonicó durante 5 minutos, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico sólido (61,5 mg, 0,290 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, después de lo cual se añadió en porciones clorhidrato de dimetilamina (22,2 mg, 0,272 mmol) (dos adiciones durante un periodo de una hora). Después, la reacción estaba completa mediante el análisis por LCMS, después de lo cual se detuvo, se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml), y se secó (sulfato sódico). La reconstitución de este producto en bruto en diclorometano proporcionó un precipitado que se filtró y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (3,7 mg, 7,5 µmol, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

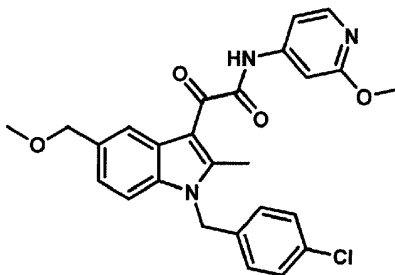
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25) - comparativo



Una solución 2 M en tetrahidrofurano de metilamina (0,045 ml, 0,090 mmol) y 2-(1-(4-clorobencil)-5-formil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,0500 g, 0,108 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,8 ml) se sonicó durante 5 minutos, después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico sólido (31,0 mg, 0,144 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante una hora, después de lo cual estaba completa mediante el análisis por LCMS. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 100 % de una solución 1:49 de trietilamina:acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-((metilamino)metil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (11,6 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 27 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,06 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

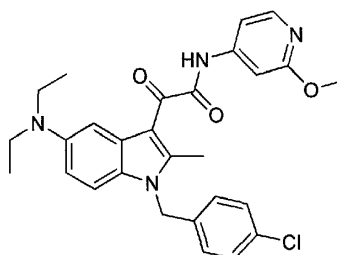
10 **2-(1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (11) - comparativo**



15 A una solución a 0 °C de (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol (126 mg, 0,440 mmol) en tetrahidrofurano (4,4 ml) se le añadió una dispersión en aceite al 60 % de hidruro sódico (21,11 mg, 0,528 mmol). Después de la detención del burbujeo inicial, se añadió yodometano (33 µl, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas, después de lo cual se calentó a 60 °C y se agitó durante 14 horas. Se detectó aproximadamente un 15-20 % de producto mediante el análisis por LCMS, por lo que se añadió más cantidad de hidruro sódico al 60 % (25 mg) seguido de más cantidad de yodometano (100 µl), y la mezcla de reacción continuó en agitación a 60 °C. Después de 24 horas desde esta segunda adición, se añadió una tercera adición de hidruro sódico (25 mg) y yodometano (100 µl), después de lo cual la reacción se calentó a 60 °C durante 4 días, dando como resultado una mezcla ~1:1 de material de partida:producto. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos durante 40 minutos proporcionando 1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol (37,6 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite incoloro transparente. El material de partida, (1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il)metanol, se recuperó con un rendimiento del 33 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,12-7,25 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

2-(1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 55 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-metil-1H-indol usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,13-8,17 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,95 (d, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

35 **2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (24) - comparativo**



40 A una solución a 0 °C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol (0,200 g, 0,665 mmol) en tetrahidrofurano (9,5 ml) se le añadió lentamente una solución 2 M en tetrahidrofurano de hidruro de litio y aluminio (0,831 ml, 1,66 mmol). La reacción se dejó llegar a la temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se mostró que estaba completa mediante el análisis por LCMS. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato de amonio (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-amina (0,160 g, 0,591 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido.

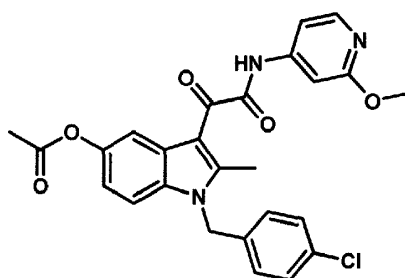
A una solución de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-amina (0,500 g, 1,85 mmol) en 1,2-dicloroetano (9,2 ml) se le añadió acetaldehído (0,156 ml, 2,77 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,704 g, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se mostró como completa mediante el análisis por LCMS. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución al 10 % de hidróxido sódico, se extrajo con éter (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo.

5 La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 100 % en hexanos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-N,N-dietil-2-metil-1H-indol-5-amina (0,0630 g, 0,193 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido.

10 A una solución de 1-(4-clorobencil)-N,N-dietil-2-metil-1H-indol-5-amina (0,0630 g, 0,193 mmol) en diclorometano (1,9 ml) a -78 °C se le añadió cloruro de oxalilo (0,0190 ml, 0,212 mmol) dando como resultado un color de reacción rojo. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente durante varias horas, después de lo cual se concentró a sequedad. El sólido resultante se reconstituyó en diclorometano (2 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta mezcla se le añadió 2-metoxipiridin-4-amina (0,0240 g, 0,193 mmol), seguido de trietilamina (0,054 ml, 0,39 mmol). El análisis por LCMS indicó la presencia exclusiva de las especies de ácido carboxílico, después de lo cual el disolvente se retiró y el residuo resultante se diluyó en agua. Esta solución se lavó con acetato de etilo (1 x 30 ml), después de lo cual la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 3 M de ácido clorhídrico (0,097 ml), se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (0,077 g, 0,193 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 31 % partiendo de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dietilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (c, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,17 (t, 6H).

Acetato de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (1) - comparativo



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

A una solución a temperatura ambiente de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (174 mg, 0,609 mmol) en diclorometano (2,1 ml) se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,44 ml, 2,44 mmol). La reacción se volvió de color parduzco-rojo y se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual la reacción estaba completa. Después, la reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido de color rosado-castaño, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ol (187 mg aislados, una impureza aromática se identificó en esta mezcla de reacción que no se eliminó por separación). La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,19-7,25 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

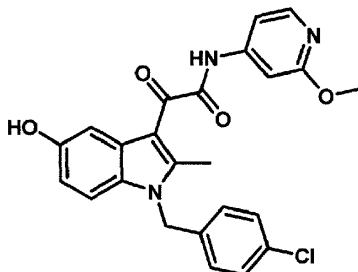
A una solución a 0 °C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ol (185,3 mg, 0,682 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron anhídrido acético (70,8 µl, 0,750 mmol) y trietilamina (105 µl, 0,750 mmol), seguido de 4-dimetilaminopiridina (8,33 mg, 0,0680 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron 0,3 equivalentes más de anhídrido acético y trietilamina. Después de 30 minutos, la reacción estaba completa, después se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar una mezcla 5:1 de acetato de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo y acetato de 1,3-bis(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (186 mg, 0,593 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de una goma cerosa. La reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,24-7,26 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Acetato de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-ilo se sintetizó usando una mezcla 5:1 de acetato de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilo y acetato de 1,3-bis(4-clorobencil)-2-metil-1H-

indol-5-ilo (como se ha descrito anteriormente) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color oro con un rendimiento del 50 % usando el procedimiento general G. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,02 (s a, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

5

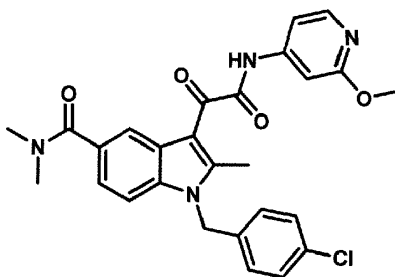
2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (2) - comparativo



10 A una solución de acetato de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-ilo (76,0 mg, 0,154 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8,00 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato sólido (21,7 mg, 0,517 mmol). Después de una hora, la reacción se mostró como completa mediante el análisis por LCMS. La reacción se concentró para retirar tetrahidrofurano, se acidificó con una solución acuosa 3 N de HCl (0,170 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida en forma de un sólido de color castaño. Se detectó una impureza inactiva a UV pequeña, por lo que el producto se purificó de nuevo sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 30 al 70 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (40,5 mg, 0,0900 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,01 (s a, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-N,N,2-trimetil-1H-indolo-5-carboxamida (6) - comparativo

25



30 A una suspensión de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carbonitrilo (566 mg, 2,02 mmol) en etanol absoluto (5 ml) se le añadió una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (3,36 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 170 °C durante 15 minutos, después de lo cual el análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó en agua, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), y la capa acuosa se acidificó con una solución acuosa 3 M de ácido clorhídrico, después se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxílico (350 mg, 1,17 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color castaño. Los lavados orgánicos originales de la mezcla de reacción preacidificada se concentraron para proporcionar 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxamida (282 mg, 0,849 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Por ^1H RMN, se detectó aproximadamente un 90 % de pureza del producto amida, y este material no se purificó para la etapa posterior. Ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,37 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). [Protón de ácido carboxílico no observado] 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,07 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,40-6,20 (v. s a, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

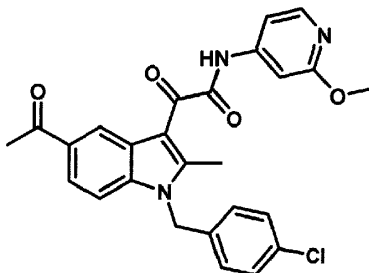
45 A una solución de hidróxido potásico (160 mg, 2,86 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indolo-5-carboxamida (219 mg, 0,733 mmol) seguido de yodometano (0,0940 ml, 1,50 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (14 horas), después de lo cual la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de hielo seguido de una solución saturada de cloruro sódico. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo de color

pardo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 60 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 1-(4-clorobencil)-N,N,2-trimetil-1H-indolo-5-carboxamida (139 mg, 0,425 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un residuo de color blanco (que solidificó al vacío). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,64 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 6,85 (d, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,00-3,19 (v. s a, 6H), 5,26 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

2-(1-(4-Clorobencil)-5-(dimetilcarbamoil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo se sintetizó en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 47 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-N,N,2-trimetil-1H-indolo-5-carboxamida y etil cloruro de oxalilo usando el procedimiento general F.

A una solución de 2-metoxipiridin-4-amina (39,5 mg, 0,319 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -30 °C se le añadió una solución 1 M en tetrahidrofurano de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,299 ml, 0,299 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos, después de lo cual esta solución aniónica fría se transfirió a una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilcarbamoil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (85,0 mg, 0,199 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual se añadió más cantidad de solución de 2-metoxipiridin-4-amida de litio (3,0 equiv., generada mediante la adición de 700 µl de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano a 79,0 mg de 2-metoxipiridin-4-amina en 3 ml de tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 1 hora, después se calentó a temperatura ambiente. Tras conseguir la temperatura ambiente, se añadió T3P (solución al 50 % en acetato de etilo, 1,5 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche (14 h), después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 25 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 15 al 90 % en hexanos proporcionó 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-N,N,2-trimetil-1H-indolo-5-carboxamida (5,7 mg, 11 µmol, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,19-7,31 (m, 5H), 7,09 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

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



2-(2-Metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo se sintetizó en forma de un sólido de color rosa con un rendimiento del 93 % partiendo de 2-metilindol usando el procedimiento general A.

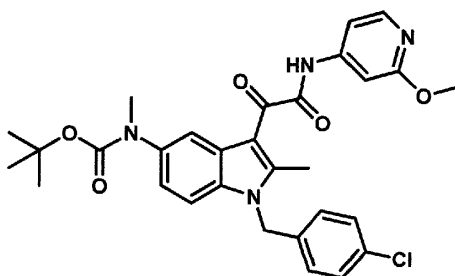
A una solución de 2-(2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (722 mg, 3,32 mmol) en diclorometano (16,6 ml) se le añadió cloruro de acetilo (1,65 ml, 23,4 mmol) seguido de tricloruro de aluminio (1,33 g, 9,97 mmol). Después de 3 horas, se observó una conversión de aproximadamente el 40 % en un producto acetilado (LCMS), después de lo cual la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se diluyó en diclorometano y después se filtró. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un sólido de color púrpura. La purificación del primer pase se consiguió usando cromatografía sobre gel de sílice (Luknova 120 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 10 al 90 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar una mezcla 2,4/1 de 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (masa de la mezcla: 370 mg). La recristalización en acetato de etilo al 100 % proporcionó 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo puro (233 mg, 0,638 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color amarillo. Las aguas madre restantes se concentraron y se mostró que eran aproximadamente una mezcla 1:2 de productos 5-acetilo:6-acetilo, y se siguió más. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,94 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

2-(5-Acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo se sintetizó en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 93 % partiendo de 2-(5-acetil-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo, cloruro de 4-clorobencilo, y acetonitrilo como disolvente usando el procedimiento general B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,66 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,28-7,31 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

A una suspensión de 2-(5-acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (32,5 mg, 0,0850 mmol) en metil terc-butil éter (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de

hidróxido sódico (0,085 ml, 0,085 mmol). Después de 2 horas, los disolventes se retiraron y la sal sódica sólida del cetoácido se filtró, proporcionando 27,8 mg de este intermedio. La sal sódica (27,8 mg) se diluyó en acetonitrilo (5 ml). Se añadieron trietilamina (0,0590 ml, 0,423 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (11,2 mg, 0,0900 mmol), y después una solución al 50 % en acetato de etilo de T3P (0,202 ml, 0,317 mmol). Después de 2 horas de agitación, se añadió más cantidad de trietilamina (59 μ l) y una solución de T3P (202 μ l) y la reacción se agitó a 65 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo de color amarillo/pardo. La purificación sobre gel de sílice (Luknova 25 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 20 al 80 % en hexanos durante 45 minutos proporcionó 2-(5-acetil-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25,8 mg, 0,0540 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,38 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

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

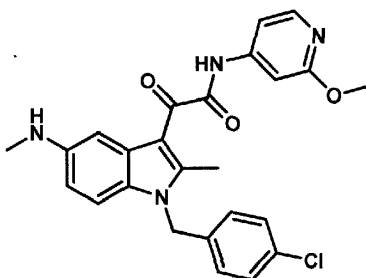


Una solución de ácido 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-carboxílico (388 mg, 1,29 mmol), fosforazidato de difenilo (0,335 ml, 1,55 mmol), y trietilamina (0,397 ml, 2,85 mmol) en t-Butanol (5,6 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y después se purificó sobre gel de sílice (Luknova 40 g, 20 ml/min) usando acetato de etilo del 5 al 40 % durante 60 minutos. El producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (88,4 mg, 0,238 mmol, rendimiento del 18 %) se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,61 (s a, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,41 (s a, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

A una solución a 0 °C de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-ilcarbamato de terc-butilo (88,4 mg, 0,238 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió yodometano (0,0190 ml, 0,310 mmol), seguido de una dispersión al 60 % de hidruro sódico (10,5 mg, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche, después de lo cual se diluyó en agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), después con acetato de etilo (1 x 50), se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar una espuma de color blanco. El producto, 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo (78,5 mg, 0,204 mmol, rendimiento del 86 %) se usó en la etapa posterior sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,36 (s a, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

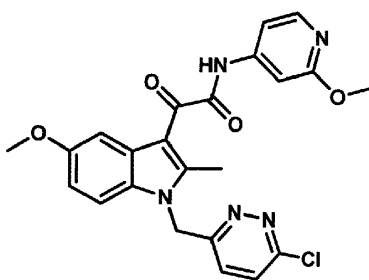
1-(4-Clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 51 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo usando el procedimiento general G. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,14-7,16 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

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



Una solución de 1-(4-clorobencil)-3-(2-(2-metoxipiridin-4-ilamino)-2-oxoacetil)-2-metil-1H-indol-5-il(metil)carbamato de terc-butilo (58,0 mg, 0,103 mmol) y ácido trifluoroacético (0,159 ml, 2,06 mmol) en diclorometano (5 ml) se calentó a 80 °C durante 20 minutos, después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la desprotección estaba completa. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-(metilamino)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (32,0 mg, 0,0691 mmol, 67 %) un sólido de color naranja. El material no se purificó, ya que se mostró que era >95 % puro mediante el análisis por ¹H RMN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,99 (s a, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s a, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

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

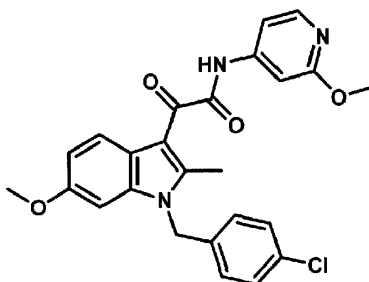


3-cloro-6-(clorometil)piridazina se sintetizó al 49 % de acuerdo con J. Med. Chem. 2005, 48, 1367-1383.

1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 50 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1H-indol, 3-cloro-6-(clorometil)piridazina, y DMSO como disolvente usando el procedimiento general E.

A una solución a -78 °C de 1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (300 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió dicloruro de oxalilo (0,136 ml, 1,56 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción resultante se mantuvo a -78 °C durante una hora y después se lavó a temperatura ambiente. La reacción se concentró a sequedad, después de lo cual se reconstituyó en diclorometano (10 ml) y se enfrió a -78 °C. A esta solución se le añadió 2-metoxipiridin-4-amina (131 mg, 1,05 mmol) y trietilamina (0,220 ml, 1,56 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante 24 horas. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicó una baja conversión en la cetoamida deseada, pero indicó una cantidad considerable de ácido 2-(1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético en la mezcla de reacción. Como resultado, se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml), trietilamina (0,730 ml, 5,21 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (0,0660 mg, 0,527 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano (995 mg, 3,13 mmol) para aumentar la conversión en la cetoamida deseada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después de lo cual se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (1 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar el residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO 40 g) usando acetato de etilo del 5 al 80 % en hexanos para dar 2-(1-((6-cloropiridazin-3-il)metil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (98,0 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H, isócrono con CDCl₃), 7,19 (d, 2H), 6,84 (m, 2H), 5,89 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

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

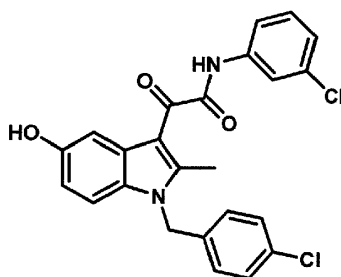


A una solución a 0 °C de 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (670 mg, 1,80 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (72,1 mg, 1,80 mmol) en agua

(4 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante una hora, después de lo cual estaba completa mediante el análisis por LCMS. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución 0,5 M de ácido clorhídrico hasta que se consiguió un pH de 3, se diluyó en agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 10 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (610 mg, 1,70 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido. Este material se usó en la etapa posterior sin purificación.

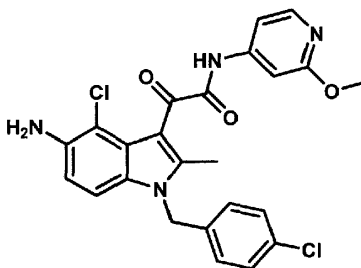
A una solución a -30 °C, purgada con nitrógeno de ácido 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacético (600 mg, 1,68 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (234 mg, 1,85 mmol). La reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente, después de lo cual se dejó en agitación durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se reconstituyó en diclorometano (5 ml) y se enfrió a -30 °C. A esta solución se le añadió trietilamina (0,326 ml, 2,35 mmol) seguido de 2-metoxipiridin-4-amina (312 mg, 2,52 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente, después de lo cual se dejó en agitación durante 12 horas. Después, la reacción se diluyó en agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 10 ml), después se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g) usando acetato de etilo del 20 al 80 % en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-6-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (78,0 mg, 0,168 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

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



A una solución a -78 °C de 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida (0,500 g, 1,07 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió tribromuro de boro puro (1,00 ml, 10,6 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante una hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de agua (2 ml), y se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con diclorometano (1 x 100 ml) y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 15 al 50 % en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(3-clorofenil)-2-oxoacetamida (0,131 g, 0,268 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color gris. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,91 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS: [M-H]⁻ observado 452,0.

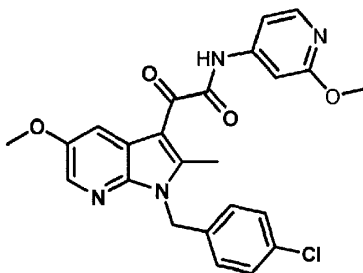
2-(5-amino-4-cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (73) - comparativo



A una solución a temperatura ambiente de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (29 mg, 0,065 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió en porciones N-clorosuccinimida (20 mg, 0,15 mmol) (una adición por hora, durante 7 horas). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua (3 x 5 ml), después con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 5 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 20 al 80 % en hexanos durante 20 minutos para proporcionar 2-(5-amino-4-

cloro-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (17,9 mg, 0,0370 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,96 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,96 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LCMS: [ES]⁺ observado 484,0.

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



10 A una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,00 g, 10,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió una solución al 25 % en peso en metanol de metóxido sódico (46,4 ml, 203 mmol) seguido de bromuro de cobre (I) (2,91 g, 20,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 2,5 horas, después de esto se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar la mayor parte de la *N,N*-dimetilformamida. Se añadió agua (100 ml) seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage) usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos durante 60 minutos para proporcionar 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,680 g, 4,59 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color verde. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,90 (s a, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H).

25 A una mezcla de 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (670 mg, 4,52 mmol), y bromuro de benciltributilamonio (70,5 mg, 0,226 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió hidróxido sódico en polvo (561 mg, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió en porciones cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (991 mg, 5,20 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se calentó a temperatura ambiente, donde se agitó durante dos horas, se extrajo con tolueno (2 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró en éter y se filtró para proporcionar el compuesto 5-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,21 g, 4,01 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 3H), 6,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

30 A una solución a -60 °C de 5-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,20 g, 3,97 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió una solución 2 M en tetrahidrofurano/etilbenceno/tolueno de diisopropilamida de litio (3,97 ml, 7,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 30 minutos, después de lo cual se añadió yodometano (0,298 ml, 4,76 mmol), después de lo cual la mezcla de reacción estaba a temperatura ambiente. Tras el calentamiento, la reacción se vertió en hielo agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage) usando acetato de etilo del 0 al 50 % en hexanos para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,550 g, 1,74 mmol, rendimiento del 44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,08 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

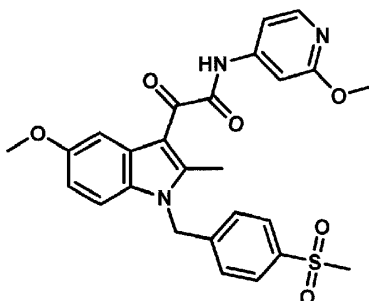
45 Una solución de 5-metoxi-2-metil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,14 g, 3,60 mmol) e hidróxido sódico (14,4 g, 360 mmol) en metanol (70 ml) y agua (70 ml) se calentó a 80 °C durante 30 minutos, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar 5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,550 g, 3,39 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,48 (a, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). Este material se usó en la etapa posterior sin purificación.

50 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 55 % partiendo de 1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin usando el procedimiento general D. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,13 (s a, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 3H), 7,25 - 7,27 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

55 2-(1-(4-clorobencil)-5-metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó en forma de un sólido partiendo de metoxi-2-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina usando la ruta general 2. ¹H RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,02 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,21 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

5 **2-(5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (39) - comparativo**

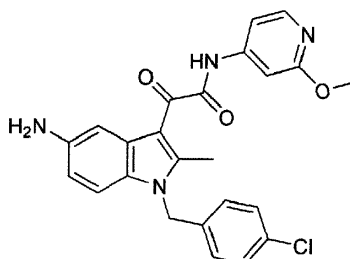


10 2-(5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida se sintetizó de acuerdo con la ruta general 2. Excepto uno de los intermedios que se obtuvo de acuerdo con procedimiento general G.

15 5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-indol se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 43 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1H-indol, 1-(clorometil)-4-(metilsulfonyl)benceno y DMSO como disolvente usando el procedimiento general E. LCMS: [ES]⁺ observado 330,19.

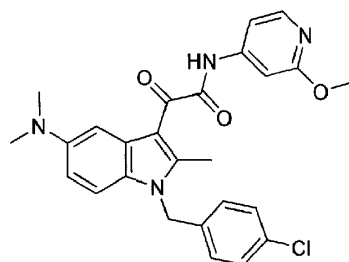
20 El ácido 2-(5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-indol-3-il)-2-oxoacético se sintetizó en forma de un sólido con un rendimiento del 82 % partiendo de 5-metoxi-2-metil-1-(4-(metilsulfonyl)bencil)-1H-indol usando el procedimiento general G. (El procedimiento general G aplicado a este intermedio proporcionó el ácido carboxílico como el producto. El producto de cetamida que se esperaba de este procedimiento general se observó en cantidades traza y no se aisló). LCMS [ES]⁺ observado 402,16.

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



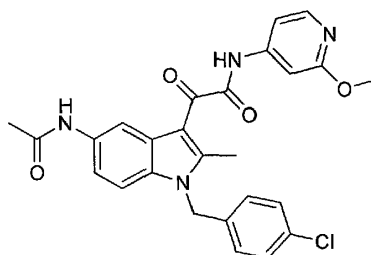
25 A una solución de 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,182 g, 0,380 mmol) en tetrahidrofurano (1,9 ml) y etanol absoluto (3,8 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (1,9 ml) se le añadió polvo de hierro (0,127 g, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite usando acetato de etilo como disolvente (150 ml). El filtrado se secó (sulfato sódico), y se concentró para proporcionar un residuo. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo del 0 al 80 % en hexanos para proporcionar 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 49 %. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,04 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,27-7,30 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

40 **2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (17) - comparativo**



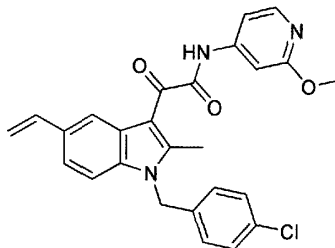
A una solución de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,225 g, 0,501 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,056 ml, 0,75 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,191 g, 0,902 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (0,106 g). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción estaba completa mediante el análisis por LCMS, y posteriormente se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (1 x 50 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 7 % de una solución 7:1 de acetonitrilo:metanol en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (62,8 mg, 0,132 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,00 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,67 (s, 3H).

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



A una solución a temperatura ambiente de 2-(5-amino-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,170 g, 0,379 mmol) en diclorometano (1,9 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,0270 ml, 0,379 mmol) seguido de piridina (0,0610 ml, 0,757 mmol). Después de cinco minutos, la reacción estaba completa mediante el análisis por LCMS. Después, la mezcla de reacción se concentró, se reconstituyó en diclorometano (5 ml) y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice usando del 0 al 100 % de una mezcla 1:24 de trietilamina:acetato de etilo en hexanos. El producto, 2-(5-acetamido-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (115 mg, 0,235 mmol, rendimiento del 62 %) se aisló en forma de un sólido. ¹RMN(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,21-7,22 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 5,54 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

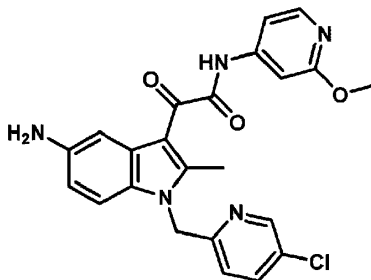
2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-vinil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (27) - comparativo



A una solución de 2-(5-bromo-1-(4-clorobencil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,141 g, 0,275 mmol) en tetrahidrofurano (0,99 ml) y agua (0,11 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0,269 g, 0,825 mmol), cloruro de paladio (II) (0,975 mg, 5,50 μmol), trifluoro(vinil)borato potásico (0,037 g, 0,28 mmol), y trifetilfosfina (4,3 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 85 °C durante 1 hora, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite usando diclorometano como disolvente (75 ml). El filtrado se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar un residuo. La purificación se

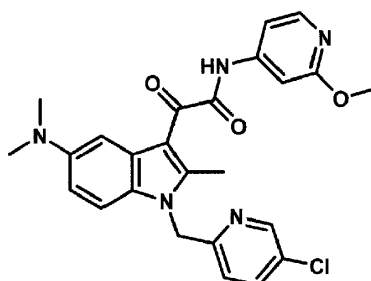
conseguió por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol del 0 al 20 % en diclorometano para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-2-metil-5-vinil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (0,0700 g, 0,152 mmol, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color castaño. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,15-7,19 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,22 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

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



A una solución de 2-(1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (30,0 mg, 0,0630 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml), etanol absoluto (2,0 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (1,0 ml) se le añadió polvo de hierro (41,9 mg, 0,750 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una hora, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico), y se concentró para proporcionar 2-(5-amino-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25,0 mg, 0,0561 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,91 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

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



A una solución de 2-(5-amino-1-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (25 mg, 0,056 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le añadió una solución acuosa al 37 % de formaldehído (6,3 µl, 0,083 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (21,2 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después de lo cual se añadió más cantidad de triacetoxiborohidruro sódico (12 mg). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, la reacción se mostró como completa mediante el análisis por LCMS, y posteriormente se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se diluyó en acetato de etilo (10 ml), se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (3 x 10 ml), se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. La purificación se consiguió por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 4 g) usando acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos para proporcionar 2-(1-(4-clorobencil)-5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoacetamida (20,0 mg, 0,0420 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,05 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,67 (s, 3H). LCMS: 1,10 min, [ES]⁺ observado 477,94.

Ensayos biológicos:

Ejemplo 5: Inhibición de la FAAH usando ensayos de homogeneizado de cerebro de rata y de ser humano:

La capacidad de los compuestos para inhibir la FAAH se midió en células enteras humanas y en homogeneizados de cerebro humano y de roedor, como se describe en el presente documento.

A. Preparación de homogeneizado de membrana cerebral de rata (MCR) FAAH de

Se anestesió a ratas adultas (cepa CD de Charles River, hembras, 200 g) con isoflurano y fueron decapitadas rápidamente. Cada cerebro se extrajo rápidamente y se enfrió en tubos (3 cerebros por tubo) en hielo. Se añadieron aproximadamente 25 ml de "tampón de homogeneización" (tampón HEPES 20 mM, pH 7,0, con MgCl₂ 1 mM) a 15 a 20 g de cerebro. Los cerebros se homogeneizaron en hielo durante 1 minuto usando un homogeneizador Omni GLH (Omni International, Marietta, Georgia). A continuación, los homogeneizados se transfirieron a tres tubos de centrífuga y se centrifugaron a 36.500 g durante 20 minutos a 4 °C. Se desechó el sobrenadante y cada sedimento se resuspendió en 25 ml de tampón de homogeneización. El material resuspendido se centrifugó de nuevo (36.500 g, 20 minutos a 4 °C). Los sedimentos se combinaron mediante resuspensión en 10 ml de tampón de homogeneización y se incubaron en un baño de agua a 37 °C durante 15 minutos. A continuación, los tubos se colocaron en hielo durante 5 minutos, seguido de centrifugación a 36.500 g durante 20 minutos a 4 °C. El sobrenadante se desechó y los sedimentos de membrana se resuspendieron después en 40 ml de "tampón de resuspensión" (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene EDTA 1 mM y MgCl₂ 3 mM). Se realizó un ensayo de proteína Bradford para determinar la concentración de proteínas. La proteína se alícuotó en criotubos de tapón de rosca cada uno de ellos con ~ 400 µl, se sometieron a congelación ultrarrápida en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta que se usaron para el ensayo. Se usó un protocolo similar para obtener homogeneizados de membrana cerebral de ratones.

20 B. Preparación de homogeneizado de membrana cerebral de ser humano (MCH) de FAAH

Previamente se recogió tejido de la corteza cerebral (ABS, Inc.) de 3 donantes humanos (2 mujeres, 1 varón; de 63-85 años de edad) y se sometió a congelación ultrarrápida en nitrógeno líquido en un intervalo de 4 horas después de la muerte. El tejido se almacenó a -80 °C. La serología fue negativa para una lista definida de agentes infecciosos. Las muestras de corteza cerebral (cantidades iguales de 3 donantes se agruparon como 10 g en total) se homogeneizaron como se describe a continuación.

Todas las muestras de tejido se manipularon de conformidad con los procedimientos de los Centros para el Control de Enfermedades para bioseguridad de nivel 2 (BL-2) para trabajar con materiales biológicos peligrosos por personal entrenado en laboratorios certificados BL-2. El tejido cerebral se descongeló en tampón de homogeneización enfriado con hielo HEPES 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 1 mM. Se utilizaron aproximadamente 4 ml de tampón por gramo de tejido. El tejido cerebral humano se homogeneizó en tampón en un mortero enfriado con hielo con una mano de mortero. Los homogeneizados se centrifugaron a 36.500 x g durante 20 minutos a 4 °C. Se descartaron los sobrenadantes. Los sedimentos se resuspendieron y se homogeneizaron en tampón de homogeneización enfriado en hielo como antes. Los tubos se taparon y se incubaron en posición vertical en un baño de agua a 37 °C durante 15 minutos, seguido de incubación en hielo durante 5 minutos. Los sedimentos de microsomas de membrana cerebral se resuspendieron usando tampón de resuspensión enfriado con hielo (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contiene EDTA 1 mM y MgCl₂ 3 mM). Las concentraciones de proteína de las suspensiones de microsomas de cerebro se determinaron utilizando el kit de ensayo de proteínas BioRad (BioRad). La proteína se alícuotó y se sometió a congelación ultrarrápida como alícuotas de 0,2 ml en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C hasta su uso.

C. Determinación de la actividad de FAAH

La actividad de la FAAH se analizó en los homogeneizados respectivos descritos en el presente documento (cerebro de rata, cerebro de ratón o cerebro humano) con ciertos de los compuestos de ejemplo descritos anteriormente usando una modificación del método de Omeir et al. (1995 Life Sci. 56:1999) y Fowler et al. (1997 J. Pharmacol. Exp. Ther. 283:729). Para el ensayo de la actividad de la FAAH en la homogeneizados de membrana de cerebro de rata (MCR), los homogeneizados de MCR (7 µg de proteína en 20 µl de volumen final de Tris 10 mM pH 6,5) se mezclaron con 180 µl de una mezcla de los siguientes: anandamida sin marcar 2,0 µM (AEA), anandamida radiomarcada 0,03 µCi [etanolamina 1-³H] (40-60 Ci/mmol; número de producto ART-626, American Radiolabelled Chemicals, St. Louis, MO), seroalbúmina bovina 1 mg/ml (BSA sin ácidos grasos, de calidad para electroforesis, Sigma, St. Louis, MO), Tris-HCl 10 mM (pH 6,5) y EDTA 1 mM en presencia y ausencia de compuestos de ensayo (el vehículo fue DMSO a una concentración final de 1 %) y se incubó durante 10 minutos a 37 °C. Las muestras se colocaron en hielo para terminar las reacciones.

El producto de ³H-etanolamina y el sustrato de ³H-anandamida sin reaccionar se separaron a continuación mediante: (1) utilizando extracción en cloroformo/metanol o (2) pasar la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio que contiene carbón activado. Las muestras se extrajeron con cloroformo/metanol mediante la adición de 0,4 ml de cloroformo/metanol (1: 1 v/v), mezclando enérgicamente las muestras y separando las fases acuosa y orgánica por centrifugación. La radioactividad (que corresponde a la descomposición de la ³H-anandamida catalizada mediante FAAH) encontrada en las partes alícuotas (0,2 ml) de la fase acuosa se determinó mediante recuento de centelleo líquido con corrección por inactivación. Los valores de CI₅₀ se determinaron como se describe en Jonsson et al. (2001 Br. J Pharmacol. 133:1263). Como alternativa, las reacciones se purificaron utilizando una modificación del método de extracción en fase sólida descrito por Wilson et al (2003 Anal. Biochem. 318: 270). Este método se modificó del siguiente modo: después de incubar las reacciones a 37 °C durante 10 minutos y enfriar en

hielo, las mezclas de reacción se acidificaron mediante la adición de 10 µl de solución de fosfato de sodio [0,5M (pH 2,0)]. A continuación, se aplicaron partes alícuotas de 90 µl de las mezclas de reacción acidificadas a carbón activado (que se había lavado previamente con metanol, como describen Wilson et al. (citado anteriormente)) que contiene 80 µl de agua en la parte superior de un filtro de fibra de vidrio, se centrifugaron y la radiactividad en el eluato se contó cómo han descrito anteriormente Wilson et al. (citado anteriormente).

La actividad de la FAAH usando homogeneizados humanos se analizó basándose en los métodos adaptados de Omeir et al 1995 (1) con modificaciones de Fowler et al. 1997 (mencionado anteriormente). La separación del ³H-producto y el producto [³H]-etanolamina se basó en las modificaciones de Wilson et al. 2003 (mencionado anteriormente). Los ensayos de FAAH se llevaron a cabo en 0,2 ml (volumen final) de tampón de reacción por pocillo [Tris 10 mM (pH 7), EDTA 1 mM, 0,1 % de BSA sin ácido graso libre (Sigma n.º de catálogo A0281), anandamida 0,5 µM (Cayman n.º de catálogo 90050), 70.000 dpm de anandamida-(etanolamina-1-³H)] (60 Ci/mmol, pureza radioquímica > 99 %, American Radiolabeled Chemicals, Inc., n.º de catálogo ART 626)] en presencia y ausencia de compuestos de ensayo (el vehículo es DMSO a una concentración final de 1 %). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 12,5 µg de microsomas de cerebro. Las reacciones se llevaron a cabo a 37 °C durante 10 minutos. Las reacciones se terminaron mediante la refrigeración de las placas en hielo y añadiendo 20 µl de 0,5 M de tampón de fosfato de potasio (ajustado a un pH 2,1 a con ácido fosfórico). El producto de [³H]-etanolamina y el sustrato de [³H]-anandamida sin reaccionar se separaron haciendo pasar la mezcla de reacción a través de un filtro de fibra de vidrio que contiene carbón activado y la radiactividad en el eluato se contó cómo han descrito anteriormente Wilson et al. (citado anteriormente).

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

Tabla 2: Inhibición de la FAAH

La actividad promedio de los compuestos 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 y los compuestos comparativos de la presente invención, expresada como CI₅₀ (la concentración del agente necesaria para inducir una inhibición del 50 % de la enzima) de la FAAH extraída de homogeneizados de cerebro humano y de rata. A = menos de 100 nM; B = entre 100 nM y 1 µM; C = entre 1 µM y 10 µM; D = mayor de 10 µM. NS significa "No significativo", lo que significa que una actividad agonista de menos de 30 % en comparación con el control positivo. ND significa "no determinado."

Número de compuesto	CI ₅₀ de FAAH de extracto de cerebro humano	CI ₅₀ de FAAH de extracto de cerebro de rata
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	C	C
5	A	A
6	B	B
7	B	B
8	A	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	B	B
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	A
22	A	B
23	A	A
24	C	B
25	B	C

ES 2 601 499 T3

26	B	B
27	A	A
28	B	A
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	A
35	B	B
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	C	C
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	B	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	C	C
51	B	C
52	D	D
53	B	A
54	A	A
55	A	A
56	B	C
57	A	A
58	A	B
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	B	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	B
72	A	A
73	B	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	B	A
78	B	B
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	C	C
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	A
88	A	A

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

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

5 La actividad de la FAAH se analizó en células enteras usando métodos divulgados previamente (Maccarone et al., 1998 J Biol. Chem. 273:32332 y Bisogno et al., 1997 J Biol. Chem. 272:3315). Además de las líneas celulares descritas en Maccarone et al. y Bisogno et al., las líneas celulares MCF7 (designación ATCC HTB-22) y T84 (denominación ATCC CCL-248) también se utilizaron en estos ensayos.

10 A. Transfección de las células HeLa con FAAH-1 humana

10 El clon de expresión de ADNc para la FAAH-1 humana (en el vector pcDNA3) (acceso en Genbank U82535; obtenido de Benjamin Cravatt, Instituto de Investigación Scripps, La Jolla, California) se linealizó mediante digestión con BglII (New England Biolabs) y se transfirió mediante fosfato de calcio en células HeLa humanas (ATCC n.º de catálogo CCL-2). La línea celular HeLa se seleccionó como huésped, ya que no expresa FAAH ni exhibe actividad FAAH, de tal manera que toda la actividad posterior se puede atribuir al gen transfectado. Después de la
15 transfección, un clon derivado de HeLa estable, designado 5C5, se aisló mediante purificación de colonias individuales y se expandió y se mantuvo en medio Eagle modificado (MEM; catálogo VWR n.º 45000-300) que contiene 10 % de suero bovino fetal (FBS), L-glutamina 2 mM y 0,5 mg/ml de G-418 (Sigma n.º de catálogo G5013).

20 B. Ensayo de actividad de células enteras FAAH

20 El clon 5C5 (50.000 células en 150 µl) se sembró en placas de 96 pocillos y se incubó durante la noche (5 % de CO₂, 37 °C). El medio se reemplazó cuidadosamente con 180 µl de medio DMEM/F12 (VWR n.º de catálogo 45000-350) que contiene HEPES 15 mM, pH 7,4 y 0,1 % de BSA libre de ácidos grasos (Sigma n.º de catálogo A0281). A continuación, 2 µl de 100x concentraciones finales deseadas de ciertos compuestos de ejemplo descritos en el
25 presente documento se prepararon en DMSO, se añadieron a los pocillos que contenían células, y las placas se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 20 µl de anandamida 5 µM (Cayman #n.º de catálogo 90050) enriquecida con µCi de anandamida- (etanolamina-1- [³H]) (American Radiolabeled Chemicals, Inc., catálogo #ART 626) y las placas se incubaron durante 15 minutos adicionales a 37 °C. Las reacciones se terminaron mediante refrigeración de las placas en hielo y añadiendo 20 µl de tampón de fosfato de potasio 0,5M (ajustado a pH
30 2,1 con ácido fosfórico).

35 Las reacciones acidificadas se transfirieron a placas de filtro de 96 pocillos (0,25 ml de capacidad/pocillo, prefiltro de fibra de vidrio de 1,2 micrómetros empaquetados enzima de membrana de PVDF de 0,65 micrómetros de tamaño de poro, Millipore n.º de catálogo MSFCN6B50) que contiene 25 µl de carbón vegetal (carbón activado neutro, Fisher Scientific n.º de catálogo C170-500) por pocillo. Antes del ensayo, se midió el carbón vegetal y se cargó en la placa usando un dispositivo de carga de columna de 96 pocillos de aluminio (Millipore, catálogo MACL09625). La placa de filtro se montó sobre una placa de 96 pocillos vacía (Costar) usando un marco de alineación de centrífuga (Millipore, n.º de catálogo MACF09604) para permitir la recogida del filtrado en la placa receptora. Las placas de filtro de fibra
40 de vidrio de carbón vegetal se lavaron previamente con metanol mediante centrifugación 650 x g durante 10 minutos. Después, se añadieron 80 µl a los pocillos de la placa de filtro de carbón vegetal de 96 pocillos previamente lavada. Después, se añadieron 90 µl de la mezcla de reacción acidificada al agua en los pocillos de la placa de carbón vegetal. Las muestras se centrifugaron como se ha descrito en lo que antecede. El sustrato se mantuvo unido al carbón vegetal, mientras que el producto de [³H]-etanolamina formado fluyó a su través y se transfirió a las
45 microplacas que contenían un cóctel de centelleo y se cuantificó en un contador de centelleo de microplacas (PerkinElmer Microbeta). Las reacciones de control sin células o con células tratadas con DMSO solo se realizaron por triplicado y se utilizaron para definir la actividad inicial (sin células) y del 100 % (DMSO solo).

50 Tras la resta de la radioactividad de fondo, los datos se expresaron como porcentaje de inhibición con relación a la actividad de 100 % y se ajustó con una curva de regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad Software Inc). Los valores de CI₅₀ se calcularon a partir de las curvas de dosis-respuesta resultantes

limitadas en la parte superior e inferior a 100 % y 0 %, respectivamente. Los datos de los compuestos de la invención 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 y los compuestos comparativos se resumen en la Tabla 3.

5

Tabla 3: Tabla de actividad de células enteras

A = menos de 100 nM; B = entre 100 nM y 1 μ M; C = entre 1 μ M y 10 μ M; D = mayor de 10 μ M. NS significa "No significativo", lo que significa que una actividad agonista de menos de 30 % en comparación con el control positivo. ND significa "no determinado."	
Número de compuesto	CI ₅₀ de FAAH en células enteras
1	A
2	A
3	A
4	C
5	A
6	B
7	B
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	B
25	B
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	C
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	C
51	B
52	B
53	A

54	A
55	A
56	B
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	B
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	A
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A

Ejemplo 7: Ensayo del receptor de cannabinoide CB1 humano

5 Los ensayos de unión se utilizaron para caracterizar la potencial afinidad de unión de los receptores CB1 para los compuestos y composiciones divulgados.

A. Clones de CB1

10 Los clones de expresión de ADNc para CB1 humano (hCB1, acceso a Genbank AY225225) expresados en el vector pcDNA3.1+ se adquirieron en UMR cDNA Resource Center, Rolla, MO (ID del clon CNR01L000 para hCB1).

B. Transfección estable y transitoria

15 Se establecieron líneas celulares derivadas de células HEK-293 estables que expresaban hCB1 de forma recombinante. En resumen, el clon hCB1 clone (CNR1L) se transfectó en las células renales embrionarias humanas

(HEK-293) usando Lipofectamine 2000 (Gibco, n.º de cat. 11668-019) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los clones transfectados se aislaron mediante purificación de colonias individuales y los clones se seleccionaron según la expresión del receptor usando un ensayo de unión a radioligando ^3H -CP 55.940 en células enteras. Las células HEK-293 estables se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10 %, L-glutamina 2 mM y 0,5 mg/ml de G-418.

C. Ensayo de unión a radioligando del receptor cannabinoides CB1 humano

Las membranas se aislaron de las células transfectadas como sigue. Las monocapas de las células cultivadas se lavaron dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células se rasparon en HEPES 20 mM, pH 7,4, EDTA 10 mM que contenía un cóctel de inhibidores de la proteasa completos (Roche, n.º de catálogo 11 697 498 001) y se homogeneizaron mediante un homogeneizador de sonda mecánica de tracción eléctrica (Omni GLH; sonda G7-195S) durante 40 segundos a 7000 rpm. Los homogeneizados se centrifugaron 10 minutos a 1000 x g a 4 °C. Se recogió el sobrenadante y se centrifugó durante 1 hora a 40.000 x g. A continuación, el sobrenadante se decantó y el sedimento resultante se resuspendió en HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl_2 5 mM, EDTA 1 mM, sacarosa al 10 % con un cóctel de inhibidores de proteasa completos. La concentración de proteínas de las suspensiones de membrana se midió mediante el ensayo de proteínas de Bradford usando seroalbúmina bovina como patrón (BioRad n.º de catálogo 500-0006). Las concentraciones proteicas de las suspensiones de membrana se ajustaron con el tampón final en el intervalo de 5 a 10 mg/ml y se almacenaron a -80 °C hasta su uso futuro.

D. Ensayo de unión a radioligando del receptor cannabinoides

Los ensayos de unión de radioligando se llevaron a cabo mediante incubación de las membranas (2-10 μg de proteína) preparados a partir de células HEK-293 que expresan receptores cannabinoides recombinante humano, CB1, a temperatura ambiente con el agonista de los receptores de cannabinoides 0,5 nM, [^3H] -CP 55.940 (Perkin Elmer, n.º de catálogo NET1051) en 0,2 ml de tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl_2 5 mM, EDTA 2,5 mM) y seroalbúmina bovina libre de ácidos grasos al 0,1 % (Sigma n.º de catálogo # A0821) durante 90 minutos. Se usó una técnica de filtración rápida utilizando placas de filtro Millipore FB (n.º de catálogo MADVNOB) y aparato de filtración (Millipore sistema, catálogo MAVM0960R) con aspiración al vacío para cosechar y enjuagar las membranas marcadas (8 veces con 0,2 ml de tampón de unión refrigerado). La radiactividad unida a los filtros se contó con 0,05 ml de líquido de centelleo (UltraGold MV, PerkinElmer n.º de catálogo 6013159) en un contador de centelleo (Perkin Elmer Microbeta instrument). La unión no específica se determinó en presencia de CP 55.940 1 μM sin marcar (Sigma Aldrich, n.º de catálogo C1112). Los datos de unión se analizaron utilizando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los datos expresados como un porcentaje de los controles positivos de los compuestos de la invención 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 y los compuestos comparativos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Tabla de la actividad del receptor cannabinoides CB1 humano.

A = menos del 25 %; B = entre 25 % y 50 %; C = entre 50 % y 75 %; D = más del 75 %.		
Número de compuesto	% de unión de CB1 (a 1 μM)	% de unión de CB1 (a 10 μM)
1	B	C
2	A	C
3	A	A
4	A	A
5	C	D
6	A	B
7	B	C
8	B	D
9	C	D
10	C	D
11	C	D
12	A	B
13	B	C
14	C	D
15	B	C
16	A	A
17	C	D
18	A	C
19	B	C
20	A	B
21	B	C
22	A	B

ES 2 601 499 T3

23	C	D
24	C	D
25	B	C
26	A	B
27	D	D
28	A	C
29	B	B
30	B	C
31	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C
35	B	C
36	D	D
37	A	C
38	B	C
39	B	C
40	A	C
41	B	B
42	A	C
43	A	B
44	B	C
45	A	B
46	A	B
47	C	C
48	A	C
49	A	C
50	A	A
51	B	C
52	A	A
53	A	A
54	C	C
55	C	D
56	A	B
57	B	C
58	A	B
59	B	C
60	C	D
61	B	C
62	A	C
63	B	C
64	C	D
65	A	B
66	C	D
67	A	B
68	A	C
69	A	c
70	A	C
71	B	D
72	D	D
73	A	A
74	C	D
75	A	C
76	B	C
77	A	B
78	A	B
79	C	D
80	A	B
81	B	C
82	B	C
83	A	A
84	B	C
85	A	C

86	A	B
87	A	C
88	A	C
89	B	C
90	B	C
91	C	D
92	D	D
93	B	C
94	B	C
95	C	D
96	C	D
97	B	C
98	C	D
Valores de CI₅₀	Menos de 100 nM = A, entre 100 nM y 1 µM = B,	entre 1 µM y 10 µM = C, más de 10 µM = D
99		C
100		D
101		C

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran una menor afinidad por la unión al receptor CB1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron una afinidad disminuida por la unión al receptor CB1 en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron una afinidad disminuida por la unión al receptor CB1 en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos que tienen estructuras similares.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención muestran mayor selectividad por la unión a la FAAH en relación con su unión al receptor CB1.

Ejemplo 8. Determinación del perfil de seguridad no clínico

El perfil de seguridad de los compuestos puede evaluarse en estudios toxicológicos no clínicos en roedores y no roedores. Se administra a animales machos y hembras el compuesto de ensayo en un vehículo por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intramuscular, intravenosa) una vez al día durante, por ejemplo, 14 o 28 días consecutivos. Animales adicionales reciben el vehículo solamente y sirven como el grupo de control del vehículo. Los parámetros de observaciones clínicas, cambios en los pesos corporales y el consumo de alimento, patología oftálmica y clínica (hematología, química clínica, coagulación) se evalúan en cada animal durante la porción de vida del estudio. En roedores, se realizan evaluaciones toxicocinéticas para las determinaciones de la exposición sistémica en grupos separados de animales a cada nivel de dosis del compuesto de ensayo. En no roedores se realizan evaluaciones toxicocinéticas con los mismos animales utilizados para las evaluaciones de toxicidad. Se pueden incluir grupos adicionales de animales para evaluar la recuperación de cualquier hallazgo. Al final de los periodos de dosificación y recuperación se realizan exámenes de necropsia y se llevan a cabo evaluaciones macroscópicas y microscópicas de los pesos de los órganos. Los resultados se comparan con los valores de control de vehículo usando análisis estadísticos en su caso. Los resultados se utilizan para determinar el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) y el perfil de toxicidad en las especies de ensayo.

Ejemplo 9. Toxicidad del compuesto relacionado con hERG

El canal iónico (HERG) relacionado con éter a gogo humano codifica el canal de potasio dependiente de voltaje rectificador hacia dentro en el corazón y tiene un papel importante durante la repolarización del potencial de acción cardíaco. Se ha establecido que el bloqueo de este canal iónico puede conducir a arritmias potencialmente letales. Los datos de seguridad preclínica de hERG a menudo son usados por agencias reguladoras para aclarar el perfil de toxicidad de determinadas composiciones. Los compuestos descritos de la Tabla 1 se analizaron para determinar su capacidad para inhibir los canales iónicos hERG.

Métodos de análisis de hERG

a. Condiciones de cultivo de hERG-CHO

Los componentes del medio incluyen la mezcla de nutrientes F12 (Ham) con GlutaMAX™ (Invitrogen, n.º de catálogo 31765), suero bovino fetal, certificado (Invitrogen, n.º de catálogo 16000-044 - no activado por calor), y antibiótico selectivo Geneticin® (Invitrogen, n.º de catálogo 10131 -027).

Un vial de células congeladas, a $1,62 \times 10^6$ células se descongeló en un matraz T150 (BD Falcon 355001) con 40 ml de medio completo pre-calentado. Las células se cultivan a 37 °C, 5 % de CO₂ durante cuatro horas antes de cambiar suavemente el medio. El 99 % de las células aparecen unidas en este punto de tiempo.

Se cambia el medio del matraz 24 horas después de la descongelación, se obtienen imágenes de las células, se cambian los medios, y devuelven al incubador. En este punto, las células aparecen sanas y con una confluencia de aproximadamente el 25 % en el matraz. Normalmente, las células se pasan t24-48 horas después de la descongelación de acuerdo con los siguientes intervalos y densidades. Las células se incubaron a 30 °C durante 48 horas antes del ensayo.

Intervalo de incubación	Células/T150 para el paso	Rendimiento de células totales/T150
48 horas	1,4x10 ⁶	10,6x10 ⁶
72 horas	0,4x10 ⁶	9,7x10 ⁶

b. Condiciones de ensayo del voltaje hERG

El uso de un aparato de pinza de voltaje automático de parches (IonWorksHT), se aplicó un protocolo de tres impulsos mediante escalonado de un potencial de mantenimiento de -80 mV a + 40 mM durante 2 s, para activar los canales hERG. A continuación, el voltaje de la membrana se devolvió a -50mV durante 2 segundos para evocar una corriente de cola antes de volver al potencial de mantenimiento durante 1 segundo. Esta secuencia se repitió otras dos veces. Este protocolo de voltaje se aplicó antes del fármaco (compuesto Previo) y después de 600 segundos en presencia de fármaco (compuesto Posterior).

La amplitud de la corriente de cola de hERG se calculó mediante la medición de la diferencia entre la corriente máxima al escalar a -50mV del tercer impulso (es decir, el pico de la corriente de cola de hERG hacia fuera) y la corriente se midió inmediatamente antes de la activación de cualquier corriente de hERG. Este parámetro se evaluó antes (amplitud de la corriente de cola previa) y después de 600 segundos de incubación (amplitud de la corriente de cola posterior) en el fármaco. Con el fin de evaluar la cantidad de bloque producido por los compuestos de ensayo, los datos se filtraron primero usando el software IonWorks™ para excluir cualquier célula donde la resistencia del sello fue menos de 50 mOhm. A continuación, los datos restantes se exportaron a un archivo de datos compatible con Excel y solo se analizaron las corrientes de cola superiores a 250 pA. La relación de la amplitud de la corriente de cola posterior/previo para el tercer pulso se calculó para cada fármaco y el control, y se presentó como porcentaje de inhibición. Los datos expresados como un porcentaje de los controles positivos de los compuestos de la invención 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 y los compuestos comparativos se resumen en la Tabla 5. Tabla 5.

Tabla 5: % de inhibición del canal hERG

A = menos del 25 %; B = entre 25 % y 50 %; C = entre 50 % y 75 %; D = más del 75 %; ND significa "No determinado".		
Número de compuesto	% de inhibición del canal hERG (a 1 µM) valores restados del vehículo	% de inhibición del canal hERG (a 10 µM), valores restados del vehículo
1	A	A
2	A	A
3	A	B
5	A	B
6	A	A
7	A	A
9	A	A
11	A	B
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	A	C
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	B
20	A	A
21	A	B
22	A	A
23	A	C
30	A	C
31	A	A
32	A	A
33	A	A

34	A	A
36	A	A
37	B	C
38	A	B
40	A	A
41	A	B
42	A	C
43	A	A
44	A	A
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
59	A	B
60	A	B
61	B	C
63	A	C
64	A	B
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	A
72	A	B
77	A	A
78	A	B
79	A	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
84	A	A
85	A	B
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	A
91	ND	ND
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	ND	ND
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron disminución de la inhibición del canal de hERG. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron una inhibición disminuida del canal hERG en la comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron una inhibición disminuida del canal hERG en la comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos que tienen estructuras similares.

5

Ejemplo 10. Estudios farmacocinéticos

- 10 Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos de los compuestos de la invención 13, 28, 29, 32, 34, 40, 41, 43, 60, 61, 77, 79, 81, 82, 84, 87 y 100 y los compuestos comparativos para determinar los perfiles de absorción y

distribución de los compuestos divulgados que se administraron por vía oral a ratas. Los datos (niveles de PK en plasma de las ratas a dos horas) se resumen en la Tabla 6.

a. Administración del compuesto y preparación de sangre

5 Los compuestos se formularon en un vehículo TPGS de 1% de DMA/99% de vitamina E TPGS. Los compuestos preparados se dosificaron a través de una sonda oral (PO). Después del tiempo de pretratamiento apropiado de 2 horas, las ratas se anestesiaron con gas isoflurano. La sangre se recogió en tubos que contenían EDTA a través de extracción ocular retroorbital. La sangre entera se centrifugó en una microcentrífuga a aproximadamente 13.000 rpm
10 durante 5 minutos a temperatura ambiente. El plasma separado se alicuotó posteriormente en tubos Eppendorf. Las muestras se almacenaron a -80 ° C hasta que se prepararon para el análisis.

b. Preparación de la muestra en plasma de FAAH (método KS)

15 Las muestras de plasma se descongelaron y se hizo cantidad necesaria de plasma para patrones, blancos y diluciones. Las diluciones se prepararon antes de la siembra. Preparación de la solución de choque incluyó acetonitrilo +0,1 % de ácido fórmico frío y 25 ng/ml de un inhibidor de la FAAH utilizado como patrón interno. Los patrones de disolvente del inhibidor de la FAAH en estudio se prepararon a 10, 30, 100, 300, 1000, 3000, 10000, 30000, 100000, y 300000 ng/ml en DMSO. A continuación se generó una curva patrón de plasma a partir de los
20 patrones de disolvente (las concentraciones finales de los patrones en plasma fueron: 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 ng/ml). 50 µl de cada muestra de plasma/dilución, patrón o blanco se transfirieron a placas de 96 pocillos. A cada pocillo, se añadieron 200 µl de solución de choque frío. La placa se cubrió y se agitó suavemente en vórtex. La placa se centrifugó a 3.500 rpm, 4 °C durante 10 minutos. Se transfirieron 200 µl de cada sobrenadante a nuevas placas. Las placas se secaron en nitrógeno en un TurboVap a 55 ° C. La muestra en cada pocillo se
25 resuspendió con 100 µl de 30 % de acetonitrilo, se cubrieron y se agitaron suavemente en vórtex. Las soluciones de los pocillos analizaron conforme a las condiciones de CL/EM/EM y las especificaciones siguientes.

c. Condiciones de CL/EM/EM:

30 La columna de HPLC era una columna de guarda Basic 8 Clipeus C8, 2,1x 30 mm, 5 µm usando inyecciones de 20 µl. La fase móvil utilizada fue la fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua y la fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en 85:10:5 ACN: IPA: H₂O. El caudal para el ciclo fue de 0,5 ml/min y el gradiente para el tiempo de ciclo total de 4 minutos fue: 0,0 minutos 35 % de B; 0,5 minutos 35 % de B; 1,5 minutos 95 % de B; 2,3 minutos 95 % de B; y 2,4 minutos 35 % de B.
35

Tabla 6: Niveles FC en plasma a 2 horas en ratas

A = menos de 10 nM; B = entre 10 nM y 100 nM; C = entre 100 nM y 1000 nM; D = más de 1000 nM; ND = no determinado.	
Número de compuesto	Nivel plasmático a 2 horas- ng/ml (rata, 10mg/kg v.o., 2h)
1	A
2	A
5	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	D
15	D
17	C
18	D
19	C
20	C
21	C
22	B
23	C
28	D
29	D
30	C
31	D
32	C
33	C
34	D

36	C
37	C
38	C
41	D
42	C
43	D
44	C
45	C
46	C
47	C
48	C
49	C
54	A
55	C
57	C
59	C
60	D
61	D
63	C
64	C
66	D
67	D
68	D
69	C
70	C
71	A
72	C
74	C
75	D
76	C
77	C
79	D
81	D
82	D
84	D
85	D
86	D
87	D
88	D
89	C
90	D
91	ND
92	ND
93	C
94	D
95	ND
96	C
97	C
98	C
99	D
100	ND
101	D

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron un aumento en la exposición en plasma (es decir, la absorción y la distribución). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron un aumento en la exposición en plasma en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención mostraron un aumento en la exposición en plasma en comparación con otros inhibidores de la FAAH conocidos que tienen estructuras similares.

Ejemplo 11. Reducción de la espasticidad en un modelo de ratón de esclerosis múltiple

10 El efecto antiespástico de los compuestos se puede evaluar en el modelo de encefalomiелitis autoinmune recidivante crónica experimental (CREAE) de esclerosis múltiple como se ha descrito previamente en Baker et al, 1990 J.

Neuroimmunol. 28: 261; Baker et al. 2000 Nature 404: 84; y Baker et al., 2001 FASEB J. 15: 300. Se induce CREAE en ratones Biozzi ABH mediante inyección subcutánea de homogeneizado de médula espinal singénico en adyuvante completo de Freund el día 0 y el día 7. Una proporción de los ratones inoculados (aproximadamente 50-60 %) desarrollan espasticidad de las extremidades posteriores entre 60 y 80 días después de la inoculación. La espasticidad se evalúa midiendo la fuerza requerida para doblar las patas traseras individuales a la flexión completa contra un medidor de deformación. Para evaluar el efecto de un compuesto sobre la espasticidad, se administran dosis seleccionadas a los ratones espásticos CREAE por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa). La espasticidad se mide antes de la dosis y en varios momentos después de la administración del compuesto (por ejemplo 1,2,4 y 24 horas después de la dosis). La fuerza media de la resistencia a la flexión de las extremidades posteriores en cada punto de tiempo después de la dosis se compara con la fuerza media antes de la dosis usando un ensayo estadístico apropiado (por ejemplo, análisis de la varianza o pruebas t pareadas.). Cabría esperar que los inhibidores de la FAAH y su elevación de los endo-cannabinoides controlaran la espasticidad en este modelo animal de enfermedad véase, por ejemplo, Baker et al. 2001 mencionado anteriormente) y Ligresti et al. 2006 Br. J. Pharmacol. 147(1): 83).

Ejemplo 12. Neuroprotección en un modelo de ratón de esclerosis múltiple

Los agentes pueden analizarse por su capacidad para inhibir la neurodegeneración en el modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune recidivante crónica (CREAE) de esclerosis múltiple como se describe en Baker et al. 1990 mencionado anteriormente; Pryce et al. 2003 Brain 126:2191; y Al-Izki et al. 2011 J. Mult. Scler. Epub. 1 Apr. La CREAE se induce en ratones Biozzi ABH mediante inyección subcutánea de homogeneizado de médula espinal singénico en adyuvante completo de Freund el día 0 y el día 7. Una inyección adicional de homogeneizado de médula espinal se administra el día 28 durante el período de remisión postaguda para inducir una recaída parálitico, lo que conduce a la acumulación de daño neural. Las dosis seleccionadas del agente de ensayo o un agente de control negativo (por ejemplo, un vehículo de control) se administran por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa) comenzando alrededor del día 28, y continuando durante un período adecuado a partir de entonces (por ejemplo, 14 o 28 días). Los síntomas clínicos y neurológicos pueden puntuarse todos los días (por ejemplo, a partir del día 11) y la coordinación motora puede evaluarse mediante la prueba de barra giratoria. Al final del período de administración de la dosis, los animales son sacrificados y se extraen rápidamente sus médulas espinales. El contenido nervioso de las médulas espinales se determina, por ejemplo, usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de los neurofilamentos (Pryce et al. 2003, mencionado anteriormente). Los resultados para los animales tratados con el agente de prueba se comparan con los de los animales tratados con el agente de control negativo. Basado en las investigaciones anteriores, se esperaría que los inhibidores de la FAAH inhibieran la neurodegeneración en este modelo animal (Pryce et al. 2003, mencionado anteriormente).

Ejemplo 13. Reducción del dolor y la depresión en un modelo animal de fibromialgia

Los compuestos se pueden analizar para determinar su capacidad para inhibir el dolor y la depresión en un modelo animal putativo de fibromialgia (Nagakura et al. 2009 Pain 146:26). Se administra a las ratas una inyección subcutánea de reserpina (1 mg/kg) una vez al día durante 3 días consecutivos para agotar las aminas biogénicas. Las ratas tratadas manifiestan síntomas manifiestos de dolor y depresión. El dolor muscular se puede evaluar mediante la aplicación de una presión creciente a un músculo de las extremidades posteriores hasta que se provoca una respuesta de retirada. La alodinia táctil se puede evaluar midiendo el umbral de retirada de las extremidades posteriores después de la aplicación de filamentos de Von Frey de pesos crecientes en incrementos a la superficie plantar de la pata trasera. La depresión puede ser evaluada mediante el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada. Para evaluar el efecto de un compuesto de ensayo en el modelo, se administran dosis seleccionadas a las ratas por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa) aproximadamente 5 días después del tratamiento con reserpina. El umbral de la presión muscular, el umbral de la respuesta táctil y el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada se miden en los momentos apropiados después de la administración del compuesto (por ejemplo 0,5, 1,2, y 4 horas después de la dosis). Los resultados se comparan con los valores antes de la dosis usando un ensayo estadístico adecuado.

Ejemplo 1.101:: Efecto de comportamiento de los inhibidores de la FAAH solos o en combinación con L-DOPA en títis lesionados con MPTP

Los inhibidores de la FAAH pueden analizarse por su capacidad para reducir la hiperactividad o la discinesia en títis lesionados con MPTP inducida con L-DOPA estables. Previamente se ha demostrado que la L-DOPA (precursor de dopamina 3,4-dihidroxi-fenilalanina; levodopa) induce un modelo de títí estable con discinesia e hiperactividad, véase, por ejemplo, Gomez-Ramirez et al. (2006) Mov. Disord. 21:839-846; Visanji et al. (2008) Mov. Disord. 23:1922-1925; y Visanji et al (2009) Neurobiol Dis. 35: 184-192). Los efectos de los inhibidores de la FAAH sobre la actividad motora, la discapacidad parkinsoniana, la discinesia y la psicosis pueden evaluarse mediante el seguimiento de las respuestas de comportamiento en el grupo de títis lesionados con MPTP con discinesia e hiperactividad estables inducidas por L-DOPA.

Con base en estudios de búsqueda de dosis anteriores en estos animales, se puede utilizar una dosis de L-DOPA (20 mg/kg)/benserazida (5 mg/kg) para provocar hiperactividad, discinesia y psicosis estables y reproducibles en

5 sucesivas administraciones de L-DOPA. Se puede evaluar el efecto del inhibidor de la FAAH solo y en respuesta a L-DOPA. Para las observaciones de comportamiento, la L-DOPA se puede administrar por vía s.c. a un volumen de dosis de 1 ml/kg, como éster metílico de L-DOPA (Sigma, Canadá) en combinación con benserazida (Sigma, Canadá). Basándose en su capacidad de elevar al máximo los niveles plasmáticos de AEA, PEA y OEA en titís lesionados con MPTP, se puede usar una dosis de 10 mg/kg del inhibidor de FAAH para todas las observaciones de comportamiento y se administra por vía oral a un volumen de dosis de 5 ml/kg.

Tratamientos

10 Los días antes de la evaluación de la conducta, se alimenta a los animales con normalidad y reciben una dosis oral de L-DOPA de mantenimiento a las 9 de la mañana. A las 4:00 de la tarde se administra a los animales (v.o.) vehículo o inhibidor de la FAAH (10 mg/kg, v.o.). En los días de evaluación de la conducta, se alimenta a los animales su dieta normal entre 7:00-7:30 de la mañana, después de lo cual todos los alimentos se eliminan de sus jaulas. Se les proporciona agua *ad libitum*. Aproximadamente a las 9 de la mañana, cada animal recibe vehículo

15 (v.o.) o un inhibidor de la FAAH (v.o.). Dos horas después, aproximadamente a las 11:00 de la mañana, los animales reciben vehículo o tratamiento con L-DOPA (por vía subcutánea). La evaluación de la conducta, como se describe a continuación, comienza inmediatamente después de este segundo tratamiento.

20 Para evitar cualquier efecto de confusión de un tratamiento previo con inhibidor oral de la FAAH sobre la evaluación de la respuesta al tratamiento con vehículo, el orden de estos tratamientos se asigna al azar en cada animal. Se deja un mínimo de 48 horas entre las observaciones de comportamiento en el mismo animal.

Evaluación del comportamiento de la conducta de titís

25 Después de la administración del tratamiento final (L-DOPA, s.c.), se puede introducir a los inmediatamente en jaulas de observación (0,8 x 0,8 x 0,7 m) que contienen alimento, agua y una percha de madera y se dejaron sin molestar durante la 6 horas de duración del experimento. El comportamiento puede controlarse a través de material de archivo de DVD grabado y analizado *post hoc* por un neurólogo de trastornos del movimiento enmascarado con respecto al tratamiento. Los métodos para la evaluación de la conducta son esencialmente como se ha descrito

30 anteriormente en Fox et al. 2006 Arch. Neurol. 63:134; y Gomez-Ramirez et al. 2006 Mov Disord. 21:839. La discinesia y la psicosis inducidas por L-DOPA pueden evaluarse de forma independiente a las 2-4 horas después de la inyección con L-DOPA. Durante este período, para cada 10 minutos se pueden puntuar la época, la discinesia y la psicosis de 0 a 4: 0 = ausente; 1 = leve, fugaz, raro, presente menos del 30 % del período de observación; 2 = moderado, no interfiere con la actividad normal, presente más de 30 % del período de observación; 3 = marcado, a veces interfiere con la actividad normal, presente menos del 70 % del período de observación; 4 = grave, continuo, substituyen a la actividad normal, presente más del 70 % del período de observación. Para la discinesia, la corea y la distonía pueden clasificarse por separado y la puntuación concedida para representar la discinesia más incapacitante observada, corea o distonía, en un periodo de evaluación de 10 minutos. Para la psicosis, la hipercinesia, la respuesta a estímulos no aparentes (comportamiento alucinatorio), aseo repetitivo y estereotipos se

35 pueden clasificar por separado. Para esta medida, la puntuación dada representó el más incapacitante de cualquiera de los cuatro niveles de subpuntuación observados, en cualquier periodo de 10 minutos de evaluación.

40 Además, una evaluación cuantitativa de la actividad del tití se puede realizar utilizando sensores de infrarrojos pasivos operados por ordenador, esencialmente como se ha descrito anteriormente en Maccarrone et al. 2003 J. Neurochem. 85:1018; y Visanji et al. 2009 J Pharm Exp Ther 328: 276. Un sensor único que contiene una lente semiesférica (Guardall, Mississauga, ON, Canadá) se monta 1,5 m por encima de la parte superior de la jaula de observación. El sensor se coloca de modo que el movimiento se detectó a lo largo de la totalidad de la jaula a continuación. La señal se alimenta a través de una entrada de RS-232 a un ordenador. Se utiliza el software exclusivo de detección del movimiento (Research Electronics, Toronto Western Hospital, Toronto, ON, Canadá) que

45 aparece dentro de Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los recuentos de la actividad se registran en épocas de 1 minuto para toda la duración de 6 horas del experimento y se acumulan durante el período de dosis máxima de 2 a 4 horas.

50 La evaluación de la hiperactividad del tití se evalúa adicionalmente en el tiempo mediante la cuantificación de la actividad promedio de recuentos por minuto de los mismos animales obtenidos antes de la administración de MPTP (es decir, en el estado normal). La actividad durante el mismo período de 2 a 4 horas se calcula y se utiliza para identificar minutos de alta actividad (un minuto cuando la actividad estaba por encima del promedio por minuto del animal antes de MPTP). Los recuentos de actividad alta (los recuentos totales obtenidos en minutos de actividad alta) se acumulan. El tiempo de actividad alta (el número de minutos de actividad alta) también se calcula.

Ejemplo 15: Efecto de los inhibidores de la FAAH sobre la hipersensibilidad visceral inducida por cortagina inducida en ratas

60 El modelo de roedor de hipersensibilidad visceral inducida con cortagina se ha desarrollado para investigar el efecto de los compuestos sobre el dolor visceral. Para este experimento, las ratas Sprague Dawley (SD) macho (250-275 g, Harlan Labs, Indianapolis, IN) se mantienen en condiciones estándar de temperatura y humedad y un ciclo de 12

horas de luz/oscuridad (luces a las 6:00 de la mañana). Los animales pueden alojarse en grupos y tienen acceso a alimentos *ad libitum*. Antes del comienzo de los estudios, se aclimata a los animales a la manipulación y la administración de tratamientos (alimentación con jeringa oral e inyección subcutánea). Al final de los experimentos, se sacrifica a los animales por inhalación de gas CO₂, seguido de toracotomía o anestesia isoflurano seguida de decapitación con los protocolos para animales aprobados adecuados.

A. Modelo de roedores

En el día de los experimentos, se inyecta a las ratas por vía intraperitoneal (i.p.) cortagina (10 µg/kg, 0,8 ml/kg en DMSO/Cremofor/solución salina isotónica (1: 1: 8 v: v: v.). La cortagina, un receptor selectivo del factor 1 liberador de corticotropina (CRF1) preparado como se ha descrito anteriormente (Rivier et al 2007 J. Med. Chem. 50:1668), se puede almacenar en forma de polvo a -80 °C y se preparó en agua estéril (12,5 µg/ml) inmediatamente antes de su uso. Esta dosis se había establecido previamente para mostrar un incremento significativo en la defecación, la inducción de diarrea y el aumento de la motilidad del colon, la permeabilidad y el dolor visceral en ratas. (Larauche et al. 2009 Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 297:G215)

B. Compuestos de ensayo

Los inhibidores de la FAAH se pueden formular como suspensiones en DMSO/Cremofor/solución salina isotónica (1: 1: 8 v: v: v). Las concentraciones de suspensiones de compuestos inhibidores de la FAAH pueden ser de 6 mg/ml para la dosis de 30 mg/kg; 2 mg/ml para la dosis de 10 mg/kg; o 1,5 mg/ml para la dosis de 3 mg/kg. El tratamiento con vehículo se puede administrar a las ratas por vía oral (v.o.) a un volumen de dosis de 5 ml/kg. El tratamiento con inhibidor de la FAAH se puede administrar a las ratas por vía subcutánea (s.c.) a un volumen de dosis de 2 ml/kg. El vehículo para la vía oral fue DMSO/cremofor/ solución salina isotónica (1: 1: 8 v: v: v). Los agentes de ensayo se pueden administrar a ratas que no están en ayunas sujetadas con la mano. El régimen de administración de los inhibidores de la FAAH puede implicar una administración (v.o. o s.c.) realizada 120 minutos antes de la inyección i.p. de cortagina.

C. Medición del dolor visceral

El dolor visceral se evaluó a través de un sistema transductor de presión no invasivo denominado "globo sensor" como se ha descrito previamente (Larauche et al 2009 mencionado anteriormente; Ness et al. 1988 Brain Res. 450:153). En las ratas SD adultos que no están en ayunas se inserta un "globo sensor" de 4-5 cm lubricado con lubricante quirúrgico (Surgilube, Fougera, Melville) por vía anal bajo anestesia breve con isoflurano. El "globo sensor" puede colocarse de tal manera que su extremo distal esté 1 cm proximal al borde del ano y se fija en su lugar pegando con una cinta el catéter del globo a la cola. Las ratas se colocan individualmente en la jaula de Bollman y se les permitió recuperarse de la anestesia y su habituación. El procedimiento colorrectal se puede realizar utilizando el baróstato Distender Series Iliir dual (G&J Electronics Inc, Toronto, Ontario). El protocolo de distensión colorrectal ("DCR") consiste en 2 DCR a 60 mmHg para desplegar el globo, seguido de 2 grupos de DCR a 10, 20, 40 y 60 mmHg, 20 segundos de duración, con un intervalo entre estímulos de 4 minutos. La presión intraluminal del colon (PIC) se puede registrar durante 20 segundos antes, durante y después de la DCR. La AUC de la PIC durante la DCR sobre la PIC no distendida (antes de la DCR) puede registrarse como la RVM (respuesta visceromotora, véase Larauche et al., 2009, mencionado anteriormente). Para examinar la relación presión-respuesta y ajustar según la variación interindividual de la señal, las amplitudes de la PIC pueden normalizarse como el porcentaje de la respuesta VRM con el 1^{er} conjunto más alto (60 mmHg) de DCR para cada rata. La RVM para el 1^{er} conjunto de DCR antes del tratamiento representa la RVM basal a diferentes presiones de distensión y se realiza un promedio para cada grupo de ratas. También se puede observar visualmente a las ratas para cualquier otra respuesta de comportamiento.

D. Protocolo Experimental

Todos los experimentos se pueden realizar en ratas SD macho sin ayunar conscientes y, al mismo tiempo, por la mañana para evitar variaciones circadianas que pueden influir en los resultados experimentales.

Las ratas se habituaron a una sonda oral (una vez/día) y en jaulas de Bollman (4h/día) durante 3 días consecutivos anteriores al tratamiento. Se colocan en una habitación tranquila para las ratas 48 horas antes del día del experimento y no se les molesta fuera de las sesiones de entrenamiento/alimentación por sonda. El día del experimento, a las 6:30 de la mañana, se puede proporcionar a los animales los globos de distensión y se colocan en jaulas de Bollman antes de su traslado a la sala experimental, en la que se dejan 20 minutos para recuperarse de la anestesia. Al final del período de recuperación de 20 minutos, se realiza una DCR (DCR N.º 1) de 40 minutos a los 10, 20, 40, 60 mmHg y se evalúa la respuesta visceromotora (RVM). Inmediatamente después del final de la primera DCR, las ratas reciben una sonda oral de vehículo (DMSO/ cremofor/solución salina isotónica (1:1:8 v:v:v), 1,5 ml), o inhibidor de la FAAH en el vehículo. Dos horas después, se puede inyectar cortagina (100 µg/kg en vehículo, i.p.). Quince minutos después de la inyección de cortagina se puede realizar una segunda DCR (DCR N.º 2) de 40 minutos. Al final de la distensión, los globos se retiran antes de introducir a las ratas de nuevo en sus jaulas (~ 15 min).

Cabría esperar que las ratas a las que se inyectó cortagina i.p. experimentaran hipersensibilidad visceral a la distensión colorrectal y dolor visceral demostrado a través de respuestas más altas que las basales. Los inhibidores de la FAAH eficaces prevendrían o reducirían la hipersensibilidad visceral inducida por inyección i.p. de cortagina.

5 **Ejemplo 16: Reducción del rascado en un modelo de ratón de una respuesta alérgica aguda**

Los efectos de los compuestos divulgados sobre el prurito (picor) se pueden evaluar usando un modelo de ratón de una respuesta alérgica aguda (Sugimoto et al. 1998 Eur J Pharmacol. 351: 1–5; Schlosburg et al. 2009 J Pharmacol Exp Ther. 329:314). Grupos de ratones (por ejemplo, cepa C57B16/J que pesaban aproximadamente 20 a 25 g) se tratan previamente con dosis seleccionadas del compuesto de ensayo o un agente de control de vehículo administrado por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa). A continuación, a cada ratón se administra una inyección del compuesto 48/80 (un compuesto desgranulador de mastocitos) bajo el cogote en el punto más dorsal de la espalda justo debajo de la cabeza con el fin de provocar un comportamiento de rascado a corto plazo en el área afectada. A continuación se registra y analiza el comportamiento. La respuesta de rascado se sigue como el rascado de la pata trasera de la zona de inyección y las zonas circundantes. La inactividad también se puede controlar. Se puntúa el número total de segundos de un comportamiento específico (por ejemplo, rascado de la pata trasera) sobre un periodo de observación total y se calcula la media y el error estándar de la media para cada grupo. Las diferencias entre las medias se pueden analizar mediante una prueba estadística apropiada (por ejemplo, análisis de la varianza o pruebas t pareadas).

20 **Ejemplo 17: Reducción del comportamiento de tipo ansiedad en el ensayo de enterramiento de canicas en ratón**

El ensayo de enterramiento de canicas en ratones se puede utilizar para evaluar los efectos de los compuestos descritos en el presente documento en el comportamiento compulsivo de tipo ansiedad y se considera un modelo de trastorno obsesivo compulsivo (Deacon 2006 Nat Protoc. 1: 122; Kinsey et al. 2011 Pharmacol Biochem Behav. 98: 21). Grupos de ratones (por ejemplo, cepa C57B16/J que pesaban aproximadamente 20 a 25 g) se tratan previamente con dosis seleccionadas del compuesto de ensayo o un agente de control de vehículo administrado por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa). Para evaluar el comportamiento de enterramiento de canicas, cada ratón se coloca en una jaula llena hasta una profundidad de aproximadamente 5 cm con lecho, en la que aproximadamente 20 canicas (aproximadamente de 10 mm de diámetro) están dispuestas en forma de rejilla sobre la superficie del lecho. Después de un tiempo apropiado (por ejemplo, aproximadamente 20 minutos), se saca al ratón de la jaula cuidadosamente y se determina el número de canicas enterradas. Se calcula la media y el error estándar de la media para cada grupo de ratones. Las diferencias entre las medias se pueden analizar mediante una prueba estadística apropiada (por ejemplo, análisis de la varianza o pruebas t pareadas).

35 **Ejemplo 18: Reducción de la hipersensibilidad de la vejiga urinaria en un modelo de rata de vejiga hiperactiva**

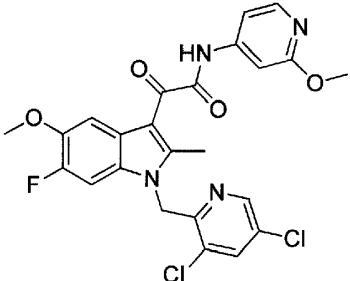
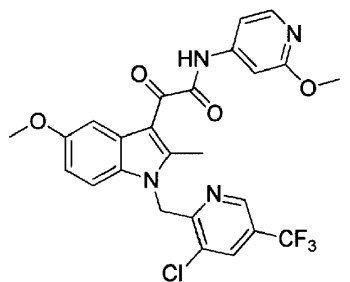
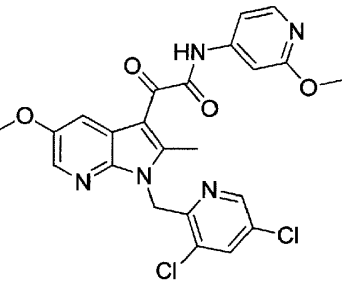
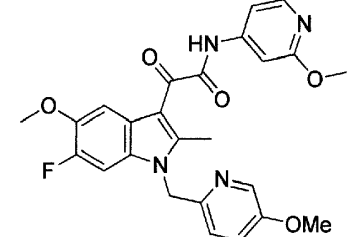
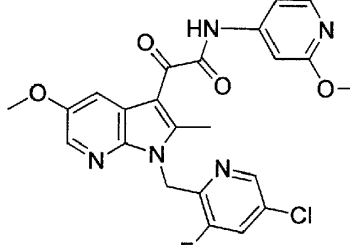
Los efectos de los compuestos divulgados en la hiperactividad de la vejiga urinaria pueden evaluarse usando el modelo de hipersensibilidad de la vejiga inducida por ácido acético en ratas. Grupos de ratas hembras (por ejemplo, ratas Sprague–Dawley que pesaban aproximadamente 200–250 g) se tratan previamente con dosis seleccionadas del compuesto de ensayo o un agente de control de vehículo administrado por una vía apropiada (por ejemplo, oral, intraperitoneal o intravenosa). Los cistometrogramas se miden con anestesia continua durante la infusión intravesical de solución salina o ácido acético diluido (por ejemplo, a un caudal de 0,1 ml/min durante 60 minutos) para inducir micciones repetitivas. Los parámetros urológicos, tales como la frecuencia del reflejo de micción y la amplitud se pueden determinar a partir de los cistometrogramas medidos al inicio y después del tratamiento con el compuesto. Se calcula la media y el error estándar de la media para cada grupo. Las diferencias entre las medias en los grupos se pueden analizar mediante una prueba estadística apropiada (por ejemplo, análisis de la varianza o pruebas t pareadas).

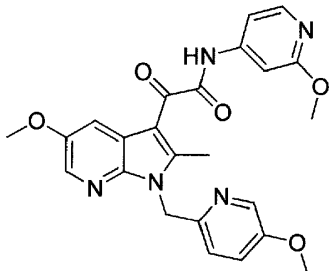
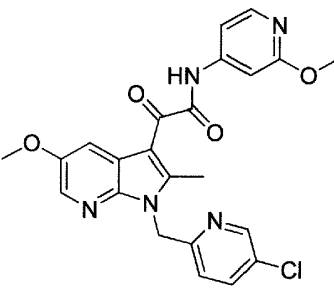
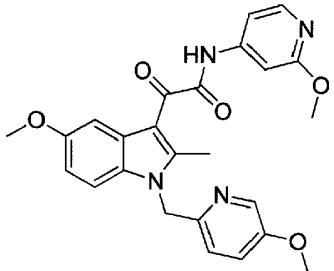
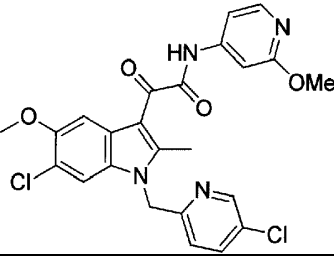
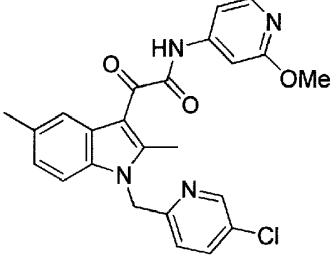
REIVINDICACIONES

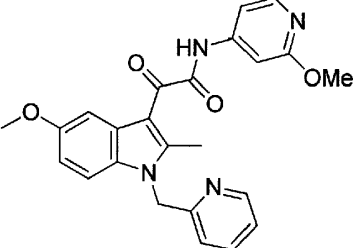
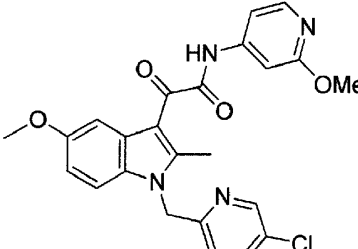
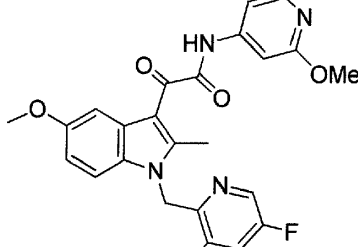
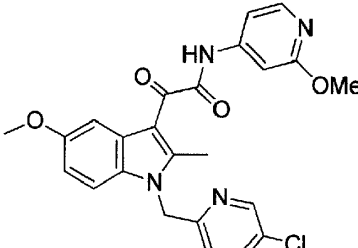
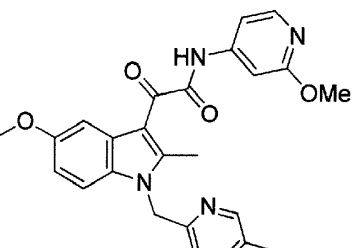
1. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

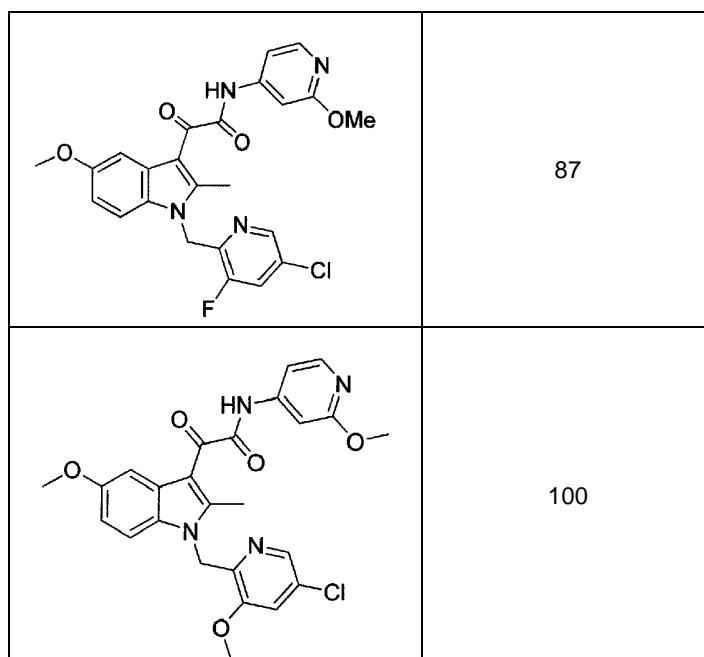
5

(Tabla 1)

Estructura	Número de Compuesto
	13
	28
	29
	32
	34

	40
	41
	43
	60
	61

 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C)N(CCN2Cc3ccccn3)C(=O)C(=O)Nc4cc(OC)ncn4</chem>	77
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C)N(CCN2Cc3cc(Cl)ncn3)C(=O)C(=O)Nc4cc(OC)ncn4</chem>	79
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C)N(CCN2Cc3cc(F)c(F)nc3)C(=O)C(=O)Nc4cc(OC)ncn4</chem>	81
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C)N(CCN2Cc3cc(Cl)c(Cl)nc3)C(=O)C(=O)Nc4cc(OC)ncn4</chem>	82
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C)N(CCN2Cc3cc(C)ncn3)C(=O)C(=O)Nc4cc(OC)ncn4</chem>	84



2. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos números 29, 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87; o seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos número 34, 41, 77, 79, 81, 82 y 87; o en donde el compuesto es el compuesto 79.

5

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un excipiente, un vehículo o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

10 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas de los receptores de cannabinoides, agonistas de los receptores de opiáceos, agentes antiinfecciosos, bloqueadores de los canales de sodio, bloqueadores de los canales de calcio de tipo N, anestésicos locales, agonistas y antagonistas de VR1, agentes utilizados para las migrañas, agentes tópicos utilizados en el tratamiento del prurito localizado, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores, agentes diseñados para tratar el abuso de tabaco (por ejemplo, agonistas parciales de los receptores de nicotina y terapias de reemplazo de nicotina), agentes para TDA/TDAH, agentes para tratar el alcoholismo, tales como antagonistas de opioides, agentes para reducir los síntomas de abstinencia del alcohol, tales como benzodiazepinas y beta-bloqueantes, agentes antihipertensores tales como inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la renina, vasodilatadores, agentes utilizados para tratar el glaucoma, tales como mióticos de acción directa (agonistas colinérgicos), mióticos de acción indirecta (inhibidores de la colinesterasa) o inhibidores de la anhidrasa carbónica, agonistas adrenérgicos selectivos, diuréticos osmóticos, antidepresivos tales como ISRS, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, agentes de mejora cognitiva, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antieméticos (por ejemplo, antagonistas de 5HT3), agentes neuroprotectores, agentes neuroprotectores actualmente bajo investigación, medicamentos antipsicóticos, agentes utilizados para la esclerosis múltiple, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), modificadores de la respuesta biológica (BRM), inhibidores selectivos de la COX-2, inhibidores de la COX-1, inmunosupresores, inhibidores de PDE4, corticosteroides, antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H2, inhibidores de bomba de protones, antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la 5-lipooxigenasa, agonistas nicotínicos del receptor de acetilcolina, antagonistas de los receptores P2X3, agonistas y antagonistas de NGF, antagonistas de NK1 y NK2, antagonistas de NMDA, moduladores de los canales de potasio, moduladores de GABA, agentes anticancerosos, tales como inhibidores de la tirosina quinasa, fármacos antihiperlipidemia, agentes supresores del apetito, medicamentos antidiabéticos, tales como insulina, agentes gastrointestinales (GI) y moduladores serotoninérgicos y noradrenérgicos.

40 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso en un método para el tratamiento o la prevención del dolor que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable de un compuesto o de la composición farmacéutica; o en

- un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno autoinmune que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 5 o en un método para el tratamiento o la prevención de un estado de enfermedad o una indicación que se acompaña de un proceso inflamatorio, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 10 o en un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno gastrointestinales que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 15 o en un método para el tratamiento o la prevención de prurito, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- o en un método para el tratamiento o la prevención de un síndrome, un trastorno, una enfermedad o un síntoma de abstinencia relacionados con el abuso de sustancias, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 20 o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno psiquiátrico, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno neurológico o neurodegenerativo, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 25 o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno ocular, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno relacionado con el apetito, que comprende la administración, sola o en terapia de combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéutica o profilácticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 30 o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno ginecológico, que comprende la administración, sola o en combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis terapéuticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sueño, que comprende la administración, sola o en combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis farmacéuticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica;
- 35 o en un método para el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema urinario, que comprende la administración, sola o en combinación, a un paciente que lo necesita, de una dosis farmacéuticamente aceptable del compuesto o de la composición farmacéutica.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6,
- 40 en donde el dolor es dolor crónico, dolor agudo, dolor perioperatorio (por ejemplo, asociado a la cirugía), dolor postoperatorio (por ejemplo, asociado a cirugía ortopédica, cirugía ginecológica, cirugía abdominal, incisiones, cirugía oral), dolor visceral, dolor abdominal, dolor pélvico, molestias abdominales, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor de cabeza, dolor asociado a tos, dolor neuropático, dolor de desaferenciación, dolor nociceptivo crónico, dolor dental (por ejemplo, odontalgia), dolor de huesos, dolor en las articulaciones, dolor miofascial (por ejemplo, lesión muscular, fibromialgia), dolor asociado a fibromialgia, dolor del parto, dolor asociado a lesiones, dolor resultante de traumatismos, dolor resultante de alergias, dolor resultante de dermatitis, dolor resultante de inmunodeficiencia, dolor resultante de enfermedad de Hodgkin, dolor resultante de miastenia gravis, dolor resultante de síndrome nefrótico, dolor resultante de esclerodermia, dolor resultante de tiroiditis, dolor mediado por las vías central y periférica, dolor asociado a lesiones o a la edad, dolor menstrual, dolor neurogénico, dolor por dismenorrea, migrañas, alodinia, hiperalgesia, dolor de espalda, dolor causado por inflamación (por ejemplo, artritis, osteoartritis, espondilitis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y síndrome del intestino irritable) y dolor asociado a quemaduras; o
- 55 en donde el trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste en alopecia areata (también conocida como esclerosis sistémica (ES)), amilosis, esclerosis lateral amiotrófica, espondiloartritis anquilosante, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípidos, enfermedad autoinmune de Addison, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (EAOI) síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPAI), púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), enfermedad de Behcet, cardiomiopatía, dermatitis herpetiforme por espárrago celiaco; síndrome de disfunción inmune de fatiga crónica (SDIFC), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), pénfigo cicatricial, enfermedad por crioglobulinas, enfermedades del tejido conjuntivo, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, enfermedad de Degos, dermatomiositis juvenil, lupus discoide, crioglobulinemia mixta esencial, fibromialgia-fibromiositis, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo de trasplantes, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatía por IgA, diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis crónica juvenil (enfermedad de Still), artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso, enfermedad de Meniere, esclerosis múltiple, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, síndromes poliglandulares, polimialgia reumática, polimiositis y dermatomiositis, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar

primaria, psoriasis, artritis psoriásica, fenómeno de Raynaud; artritis reaccional, síndrome de Reiter, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia (esclerosis sistémica progresiva (ESP), síndrome de Sjogren, síndrome del hombre rígido, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, colitis ulcerosa, espondiloartritis no diferenciada, uveítis, vitíligo y granulomatosis de Wegener; o en donde el estado de enfermedad o la indicación que se acompañan de procesos inflamatorios se eligen del grupo que consiste en:

enfermedades pulmonares, tales como asma, bronquitis, rinitis alérgica, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incluyendo asma alérgica (atópica o no atópica), así como la broncoconstricción inducida por el ejercicio, asma ocupacional, exacerbación del asma por virus o bacterias, otros asma no alérgicos y "síndrome sibilante infantil", neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis;

Enfermedades reumáticas, enfermedades autoinmunes, enfermedades musculoesqueléticas, tales como todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades reumáticas de los tejidos blandos; enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otra génesis; síntomas artríticos en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis); tendinitis, bursitis, osteoartritis, artritis traumática, gota (artritis metabólica); colagenosis de cualquier génesis (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Still, síndrome de Felty) y osteoporosis y otras enfermedades de resorción ósea;

enfermedades alérgicas, incluyendo todas las formas de reacciones alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica infecciosa parasitaria, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a medicamentos, hemoderivados, medios contraste, etc.), choque anafiláctico (anafilaxia), urticaria, edema angioneurótico, hipersensibilidad inmediata o retardada y dermatitis de contacto;

enfermedades vasculares, tales como panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, panarteritis nodosa, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, artritis de células gigantes, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, trombosis y eritema nodoso;

enfermedades dermatológicas tales como dermatitis, psoriasis, quemaduras solares, quemaduras y eczema;

enfermedades renales, urinarias y pancreáticas, tales como síndrome nefrótico y todos los tipos de nefritis (tales como, glomerulonefritis), pancreatitis, hiperreflexia de la vejiga después de inflamación de la vejiga, incontinencia urinaria o inflamación de la vesícula, urgencia por urestesia, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, cistitis intersticial o prostatitis crónica;

enfermedades hepáticas, tales como desintegración celular hepática aguda; hepatitis aguda de diversas génesis (tales como, vírica, tóxica, inducida por fármacos), hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente, fibrosis hepática asociada a lesión o enfermedad hepática, incluyendo la fibrosis causada o agravada por cirrosis hepática alcohólica, hepatitis vírica crónica, esteatohepatitis no alcohólica y cáncer hepático primario;

enfermedades gastrointestinales, tales como úlceras, enfermedades inflamatorias intestinales, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celiaca, ileítis regional, íleo, esofagitis, úlcera inducida por AINE, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico;

enfermedades neurodegenerativas tales como neurodegeneración después de accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, isquemia cerebral, convulsiones, lesión de la médula espinal, neurodegeneración asociada a la esclerosis múltiple, o similares;

enfermedades oculares, tales como queratitis alérgica, uveítis o iritis, conjuntivitis, blefaritis, neuritis del nervio óptico, coroiditis, glaucoma y oftalmía simpática;

enfermedades del, área del oído, la nariz y la garganta (ENT), tales como acúfenos, rinitis alérgica, fiebre del heno, gingivitis, otitis externa, causada por eccema de contacto, infección, y otitis media;

enfermedades progresivas del sistema nervioso central o neurológicas, tales como edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado con tumor, esclerosis múltiple, espasticidad asociada a esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda, meningitis, lesión medular aguda, traumatismo, trastornos cognitivos tales como demencia, en particular demencia degenerativa (incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, corea de Huntington, enfermedad de Pick, esclerosis lateral amiotrófica (ELA)), demencia vascular incluyendo demencia multi-infarto, demencia asociada a lesiones que ocupan el espacio intracraneal, infecciones y afecciones relacionadas, tales como la infección por VIH, síndrome de Guillain-Barre, miastenia grave, accidente cerebrovascular, y varias formas de convulsiones (tales como espasmos de cabeceo) e hiperactividad, discinesias;

enfermedades de la sangre, tales como anemia hemolítica adquirida, anemia aplásica y trombocitopenia idiopática;

enfermedades tumorales, tales como leucemia linfática aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno, linfogranulomatosis, linfosarcoma, tumores malignos sólidos, pólipos colorrectales, metástasis extensas, otros trastornos proliferativos, tales como retinopatía diabética y angiogénesis tumoral (por ejemplo, degeneración macular húmeda);

enfermedades endocrinas, tales como oftalmopatía endocrina, orbitopatía endocrina, crisis tirotóxica, tiroiditis de Quervain, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Basedow, tiroiditis granulomatosa, linfomatosis estromal, enfermedad de Graves, diabetes de tipo I (tal como diabetes dependiente de insulina); trasplantes de órganos y tejidos y enfermedad del injerto contra el huésped;

estados graves de choque, tales como choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de la respuesta

inflamatoria sistémica (SRIS);
 enfermedad infecciosa parasitaria vírica o bacteriana, por ejemplo SIDA y meningitis; y
 otros diversos estados de enfermedad o afecciones que incluyen, reestenosis después de angioplastia coronaria
 transluminal percutánea, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca
 5 congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos secundaria a traumatismos,
 enterocolitis necrotizante y síndromes asociados a hemodiálisis, leucoféresis, transfusión de granulocitos,
 sarcoidosis, gingivitis, pirexia; edema resultante de traumatismo asociado a quemaduras, esguinces o fracturas,
 edema cerebral y angioedema, y diabetes tal como vasculopatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía
 10 diabética, resistencia poscapilar y síntomas de la diabetes asociados a insulinitis (por ejemplo, hiperglucemia,
 diuresis, proteinuria y aumento de nitritos y excreción urinaria de calcitreína); o
 en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en trastornos gastrointestinales
 funcionales, úlceras, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), enteritis regional (enfermedad de Crohn),
 colitis ulcerosa, diarrea, gastritis, úlcera aftosa, enfermedad celiaca, ileítis regional, íleo, dispepsia funcional,
 15 diverticulitis, hemorragia gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad intestinal inflamatoria
 (EII), colitis, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de reflujo gastroesofágico, o
 en donde el prurito es prurito dérmico, prurito neuropático, prurito neurogénica o prurito psicógeno; o
 en donde el síndrome, el trastorno, la enfermedad o el síntoma de abstinencia relacionado con el abuso de
 sustancias se elige del grupo que consiste en abuso de fármacos y abstinencia de fármacos, en donde las
 20 sustancias de las que se abusa incluyen alcohol, anfetaminas, sustancias similares a las anfetaminas, cafeína,
 cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, nicotina (y/o productos del tabaco), heroína, barbitúricos,
 fenciclidina (o compuestos similares a la fenciclidina), hipnóticos sedantes, benzodiazepinas o combinaciones de
 cualquiera de los anteriores; y los síntomas de abstinencia incluyen ansia de tabaco o dependencia, adicción o
 abstinencia de la nicotina; o
 en donde el trastorno psiquiátrico se selecciona del grupo que consiste en depresiones (incluyendo el trastorno
 25 depresivo mayor, depresión bipolar, depresión unipolar, episodios de depresión mayor únicos o recurrentes (por
 ejemplo, con o sin características psicóticas, características catatónicas, y/o características melancólicas), de
 inicio tras el parto, trastorno afectivo estacional, trastornos distímicos (por ejemplo, con aparición temprana o
 tardía y con o sin características atípicas), depresión neurótica y fobia social, demencia acompañada de
 depresión, depresión asociada a fibromialgia, ansiedad, psicosis, trastornos afectivos sociales y/o trastornos
 30 cognitivos); psicosis maniaco-depresiva, trastornos bipolares, estados psicóticos extremos, tales como manía,
 esquizofrenia y cambios de humor excesivos en los que se desea la estabilización del comportamiento, trastorno
 de estrés postraumático, trastorno de pánico, trastornos compulsivos, trastorno obsesivo compulsivo,
 comportamientos estereotipados, autolesivos y repetitivos, tricotilomanía, temblores psiquiátricos, tales como
 discinesia, discinesia asociada a la enfermedad de Parkinson, distonía o espasticidad, distonía o espasticidad
 35 asociadas a la esclerosis múltiple, trastornos de la atención, tales como TDHA (trastornos de déficit de atención
 con hiperactividad), hiperactividad, trastornos de hiperactividad, síndrome de las piernas inquietas, trastorno del
 movimiento periódico de las extremidades, autismo, estados de ansiedad, ansiedad generalizada, un trastorno
 del control de impulsos (por ejemplo, ludopatía, compra compulsiva, hipersexualidad), un trastorno de la
 40 compulsión, un síndrome de la alteración de la regulación de la dopamina, agorafobia, así como los estados de
 comportamiento **caracterizados por** retraimiento social; o
 en donde el trastorno neurológico o neurodegenerativo se elige del grupo que consiste en demencia, en
 particular demencia degenerativa, incluyendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick,
 corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad por priones y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y
 45 enfermedad de neuronas motoras, demencia vascular (incluyendo demencia multi-infarto, demencia asociada a
 lesiones que ocupan espacio intracraneal, traumatismo, infecciones y afecciones relacionadas (incluyendo
 infección por VIH); demencia en la enfermedad de Parkinson, metabolismo, toxinas, anoxia, deficiencia de
 vitaminas, deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento, en particular deterioro de la memoria asociado a
 la edad; esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple,
 50 epilepsia, isquemia, traumatismo craneoencefálico, lesión cerebral, inflamación cerebral, lesión ocular,
 neuroinflamación por accidente cerebrovascular, neurodegeneración o disminución de la actividad cerebral
 asociada a accidente cerebrovascular, paro cardíaco, derivación pulmonar, lesión cerebral traumática, hipoxia,
 hipoglucemia, intoxicación por gas, intoxicación por fármacos, diabetes mellitus, edema, lesiones de la médula
 espinal, isquemia cerebral, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, convulsiones o
 55 similares; o
 en donde el trastorno ocular se selecciona del grupo que consiste en glaucoma (tales como glaucoma de tensión
 normal), retinitis asociada a glaucoma de presión intraocular, retinopatías, uveítis, lesión aguda del tejido ocular
 (por ejemplo conjuntivitis), presión intraocular alta, antecedentes familiares de glaucoma, glaucoma en el ojo
 60 contralateral y miopía alta; o
 en donde el trastorno relacionado con el apetito se elige del grupo que consiste en emesis, vómitos y náuseas,
 problemas de conducta alimentaria, trastornos de la alimentación tales como anorexias, caquexias, afecciones
 de emaciación, bulimia, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tales como diabetes tipo II, o
 hiperlipidemia; o
 en donde el trastorno ginecológico es la contracción del útero causada por hormonas, contracción muscular
 65 inducida por prostanoides, tal como parto prematuro, calambres menstruales, irregularidad menstrual o
 dismenorrea; o
 en donde el trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en insomnio, terrores nocturnos, pesadillas,

sueños vívidos, inquietud, bruxismo, sonambulismo, narcolepsia, trastornos de ajuste del ritmo circadiano, trastornos del sueño asociados a trastornos neurológicos o mentales o con dolor; o en donde el trastorno del sistema urinario se elige del grupo que consiste en vejiga hiperactiva y cistitis intersticial.

5 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el trastorno relacionado con el apetito se selecciona del grupo que consiste en emesis, vómitos y náuseas.

10 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el paciente es un ser humano.

15 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el paciente es un animal de compañía, un animal exótico o un animal de granja tal como un perro, un gato, un ratón, una rata, un hámster, un jerbo, una cobaya, un conejo, un caballo, un cerdo o una vaca.

11. Un método de inhibición de la FAAH en una muestra biológica *in vitro*, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.