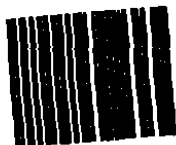


PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



01 9891

El presente formulario es el único para la solicitud de patente de invención, modelo de utilidad, o patente de marca.

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: VERTEX PHARMACEUTICALS
INCORPORATED

Sociedad de Massachusetts, Estados Unidos
Dirección: 40, Allston Street, Cambridge,
Massachusetts 02138-4211, Estados Unidos

Teléfono: 617 09 70
E-mail: clientee@camtp.com
Fax: 249 40 70

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02138-
4211, Estados Unidos

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11
E-mail: caveller@caveller.com
Fax: 217 92 11
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: 438.019 TP 31.929

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: 1- Ronald Charles TOMLINSON
2- David LAUFFER
3- Michael MULLICAN

Dirección:
1- 317 Dicenzo Boulevard, Marlborough,
Massachusetts 01752, Estados Unidos.
2- 254 Taylor Road, Stow, Massachusetts
01765, Estados Unidos.
3- 110 Parker Road, Needham,
Massachusetts 02194, Estados Unidos.

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

5

TÍTULO (54)

DERIVADOS DE PIPERAZINA Y PIPERIDINA

6

Clasificación Internacional (51) A61K 31/496, 31/445

7

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US.
US.

(32) Fecha

11 de Febrero de 2000
10 de Noviembre de 2000

(31) Número de Solicitud

80/181.944
80/247.330

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☒Otro ☐

9

Comprobante de pago No. 6.108 por \$ 356.640.00 Fecha 5 de febrero de 2001

Comprobante de pago No. 6.023 por \$ 100.000.00 Fecha 5 de febrero de 2001

Comprobante de pago No. 6.024 por \$ 100.000.00 Fecha 5 de febrero de 2001

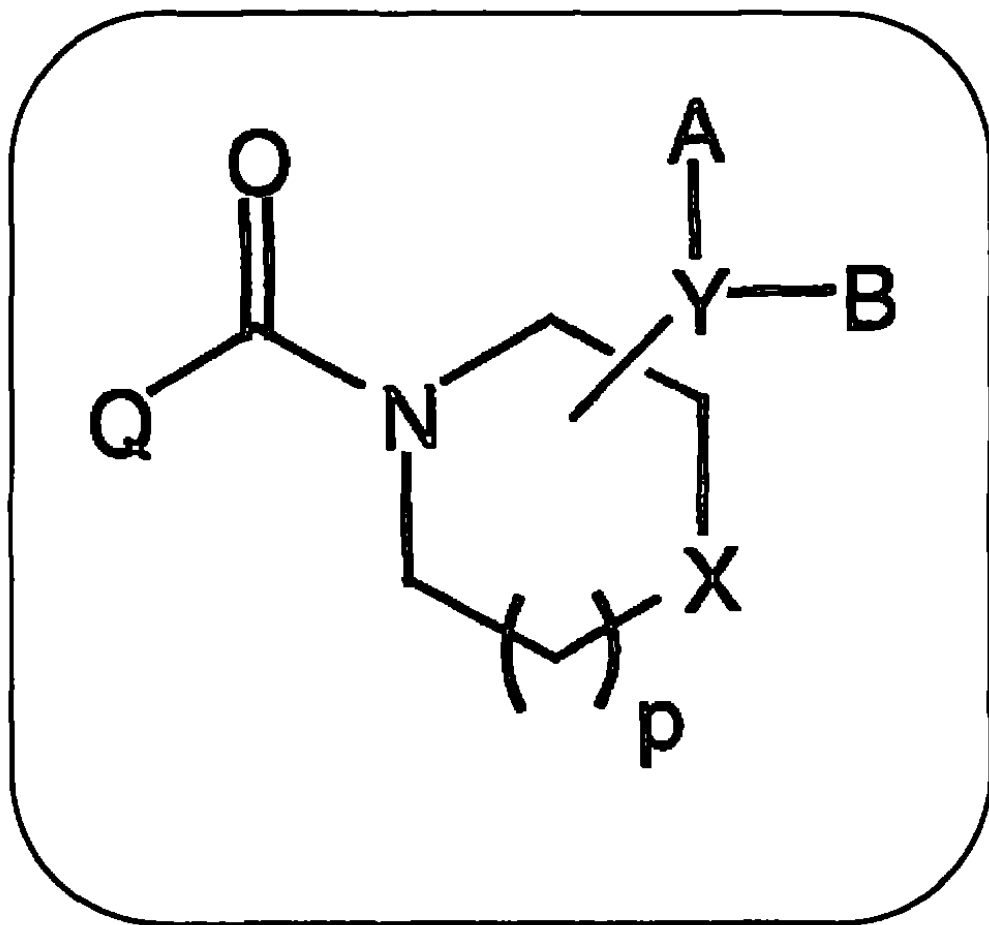
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ^{USA} No. 601 181.944
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ⁽¹⁾ 601 247.330
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

CIC: 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

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

DERIVADOS DE PIPERAZINA Y PIPERIDINA

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de piperazina y piperidina que son específicamente útiles para el tratamiento o prevención de daño neuronal, particularmente daño asociado con enfermedad neurológica. Estos compuestos son también útiles para estimular el crecimiento nervioso. La invención también proporciona composiciones que comprenden los compuestos de la presente invención y métodos para utilizar aquellas composiciones para tratar o prevenir el daño neuronal o para estimular el crecimiento nervioso.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Enfermedades neurológicas están asociadas con la muerte o daño de células neuronales. El tratamiento típico de enfermedades neurológicas involucra drogas capaces de inhibir la muerte celular neuronal. Una más reciente aproximación involucra la promoción de

regeneración nerviosa al promover el crecimiento neuronal.

El crecimiento neuronal que es crítico para la supervivencia de las neuronas, se estimula in vitro mediante factores de crecimiento nervioso (NGF). Por ejemplo, el factor neurotrófico derivado en línea de células Glial (GDNF) demuestra actividad neurotrófica tanto, in vivo como in vitro, y está corrientemente siendo investigado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los factores de crecimiento de insulina y similares a insulina han mostrado que estimulan el crecimiento de las neuritas en células PC12 de feocromocitoma de rata y en neuronas del simpático y sensoriales cultivadas [Recio-Pinto et al., J. Neurosci., 6, pp. 1211-1219 (1986)]. Los factores de crecimiento de insulina y similares a insulina también estimulan la regeneración o daño de nervios motores in vivo e in vitro [Near et al., Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 89, 11716-11720 (1992); y Edblach et al., Brain Res., 641, pp. 76-82 (1994)]. Similarmente, el factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) estimula la proliferación neuronal [D. Gospodarowicz et al., Cell Differ., 19, p. 1 (1986)] y

crecimiento [M. A. Walter et al., Lymphokine Cytokine Res., 12, p. 135 (1993)].

Existen, sin embargo, varias desventajas asociadas con el uso de factores de crecimiento nervioso para el tratamiento de enfermedades neurológicas. Ellas no cruzan rápidamente la barrera sangre-cerebro. Ellas son inestables en el plasma y tienen pobres propiedades de suministro de droga.

Recientemente, pequeñas moléculas han mostrado estimular el crecimiento exterior de neuritas in vivo. En individuos que sufren de una enfermedad neurológica, esta estimulación de crecimiento neuronal protege la neurona de degeneración adicional, y acelera la regeneración de células nerviosas. Por ejemplo, el estrógeno ha mostrado promover el crecimiento de axones y dendritas que son neuritas enviadas por las células nerviosas para comunicarse una con la otra en cerebros en desarrollo o de adulto dañado [(C. Dominique Toran-Allerand et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 56, pp 169-78 (1996); y B. S. McEwen et al., Brain Res. Dev. Brain. Res., 87, pp. 91-95 (1995)]. El progreso de la enfermedad de Alzheimer es disminuido en mujeres que toman estrógeno. El

estrógeno es utilizado en hipótesis para complementar NGF y otras neurotrofinas y ayudar de esta manera a las neuronas a diferenciarse y sobrevivir.

Otros sitios objetivo para el tratamiento de enfermedades degenerativas son la clase inmunofilina de proteínas. Las inmunofilinas son una familia de proteínas solubles que median las acciones de drogas inmunosupresoras tales como la ciclosporina A, la FK506 y la rapamicina. De particular interés es la proteína inmunofilina kDa 12 (FKBP12). La FKBP12 se une a la FK506 y la rapamicina, conduciendo a una inhibición de la activación de células T la proliferación. De manera interesante, el mecanismo de acción de la FK-506 y la rapamicina son diferentes. Para una revisión, ver, S. H. Solomon et al., Nature Med., 1, pp. 32-37 (1995). Se ha reportado que compuestos con una afinidad para FKBP12 que inhiben tal actividad rotomasa de proteínas poseen actividad estimuladora para el crecimiento nervioso. [Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, muchos de tales compuestos también tienen actividad inmunosupresora.

La FK506 (Tacrolimus) ha demostrado que actúa sinérgicamente con NGF y estimula el nacimiento de neuritas en células PC12 así como también ganglios sensores [Lyons et al. (1994)]. Este compuesto también ha mostrado ser neuroprotector en isquemia cerebral focal [J. Sharkey y S. P. Butcher, Nature, 371, pp. 336-339 (1994)] y para incrementar la proporción de regeneración axonal en nervios ciáticos dañados [B. Gold et al., J. Neurosci., 15, pp. 7509-16 (1995)].

El uso de compuestos inmunosupresores, sin embargo, tiene inconvenientes en tratamiento prolongado con estos compuestos que pueden causar neurotoxicidad [Kopp et al., J. Am. Soc. Nephrol., 1, p. 162 (1991)], déficit neurológicos [P. C. DeGroen et al., N. Eng. J. Med., 317, p. 861 (1987)] Kahan et al., N. Eng. J. Med., 321, p. 1725 (1989)].

Las subclases de los compuestos de unión FKBP que inhiben la actividad de rotomasa, pero a los cuales les falta significativamente la función inmunosupresora se han descrito para uso en estimulación de crecimiento nervioso y para neuroprotección [ver, patente Estadounidense 5,614,547; WO 96/40633; wo 96/40140; WO

97/16190; WO 98/13343; WO 98/13355; WO 98/29116; WO 98/29117; WO 98/35675; WO 98/37882; WO 98/37885; J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997); y G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, pp. 1785-90 (1997)].

La estimulación de los axones neurales en células nerviosas mediante derivados de piperidina se describe en la WO 96/41609. El uso clínico de los derivados de piperidina y pirrolidina conocido hasta ahora por estimular el crecimiento axonal no ha sido promisorio, en la medida en que los compuestos son inestables en el plasma y no pasan la barrera sangre-cerebro en cantidades adecuadas.

Más recientemente, las clases de compuestos que les falta la capacidad de unirse a FKBP y les falta la función inmunosupresora se han descrito para utilizarse en estimulación de crecimiento nervioso y prevención de neurodegeneración [ver, WO 98/20891; WO 98/2892; WO 98/2893 y WO 99/10340.

Aunque una amplia variedad de compuestos para el tratamiento o prevención de enfermedades degenerativas

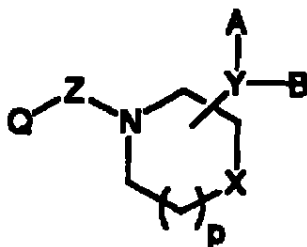
neurológicas se ha descrito, solo dos de estos se usan de manera habitual en tratamientos clínicos ninguno se ha aprobado para su comercialización. Y mientras los compuestos que comparten ciertas similitudes estructurales a los compuestos descritos aquí se han descrito en las patentes estadounidenses No. 4,115,569 y 4,374,990, ninguna de estas patentes específicamente ensaya o sugiere los compuestos de la presente invención, ni existe ninguna enseñanza de que tales compuestos tendría utilidad en la estimulación del crecimiento nervioso o la prevención de la neurodegeneración.

De esta manera, subsiste necesidad para el descubrimiento y diseño de nuevos compuestos y composiciones que tengan la capacidad de evitar y/o tratar daño neuronal asociado con condiciones neuropatológicas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula (I):

Un compuesto de fórmula



, en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

- a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;
- b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;
- c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;
- d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S(O) o S(O)₂;

e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R^1 ;

f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar- sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenilo o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-(C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar;
y

g. Q no es un indol o una porción piroglutámica, en donde

Cada R^1 es independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₁₀)-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₁₀)-recto o ramificado, alquenilo o alquilo (C₂-C₁₀)-recto o ramificado, o alquenilo o

alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₁₀)-recto o ramificado;
en donde

Uno a dos grupos CH₂ de dichas cadenas de alquilo, alquenoilo, o alquinilo, en R₁ son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R¹ está unido al nitrógeno, el grupo CH₂ del R¹ unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azulenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritianoilo, indolisinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo,

purinilo, 4H-quinolisinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, eftalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquenilo (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o

ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenilo C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R^3 y R^4 son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

Cada R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho

14

alquilo, alquenilo o alquinilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R₂);

Z es -C(O)- o -CH₂-

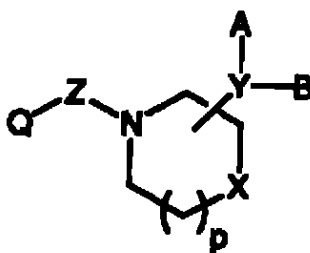
P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; o uno de A o B está ausente; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C₁-C₄ recto o un alquenilo C₂-C₄ recto para crear una porción bicíclica.

En otra modalidad, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I). Estas composiciones se pueden utilizar en métodos para promover la reparación neuronal o para evitar el daño neuronal en un paciente o en una célula nerviosa ex vivo. Más particularmente, los métodos de

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION



cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

- a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;
- b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;
- c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;
- d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S(O) o S(O)₂;
- e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;
- f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar- sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o

12

ramificado (C_2-C_6), alqueno o alquino Ar-sustituido- (C_2C_6) -recto o ramificado, alquilo O- C_1-C_6 -recto o ramificado, O-[alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado]-Ar, alqueno o alquino O- (C_2-C_6) -recto o ramificado, O-[alqueno o alquino (C_2-C_6)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; y

g. Q no es un indol o una porción piroglutámica, en donde

Cada R^1 es independientemente seleccionado de alquilo (C_1-C_{10})-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido- (C_1-C_{10}) -recto o ramificado, cicloalquilo sustituido (C_1-C_{10})-recto o ramificado, o alqueno o alquino Ar-sustituido- (C_2-C_{10}) -recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH_2 de dichas cadenas de alquilo, alqueno, o alquino, en R^1 son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R^1 está unido al nitrógeno, el grupo CH_2 del R^1 unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

18

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azuleno, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritiano, indolisino, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisino, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, eptalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

19

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquenilo (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R³ y R⁴ son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual

ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

Cada R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $N(R^2)$;

Z es $-C(O)-$ o $-CH_2-$

P es 0, 1 o 2;

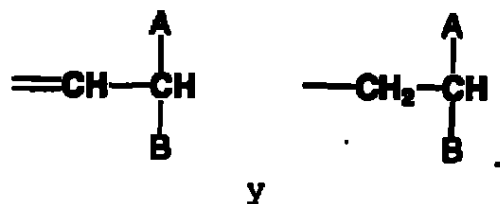
Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; o uno de A o B está ausente; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C_1-C_4 recto o un alquenilo C_2-C_4 recto para crear una porción bicíclica.

El término "átomo de anillo", como se utiliza aquí, se refiere a un átomo de esqueleto que conforma el anillo. Tales átomos de anillo son seleccionados de C, N, O, o S y están unidos a dos o 3 átomos de anillo (3 en el caso de ciertos átomos de anillo en un sistema de anillo bicíclico). El término "átomo de anillo" no incluye hidrógeno.

Como será fácilmente evidente para aquellos expertos en la técnica, los términos "alquilo" y "alquenilo" cuando se utilizan en la definición de Y representan aquellas porciones de una porción alifática para la cual se completa la valencia adecuada mediante las porciones unidas a Y (es decir, en un extremo, el átomo de anillo

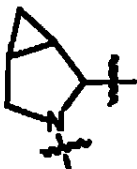
al cual Y está unido; y en el otro extremo, A y B). de esta manera, como un ejemplo, para el propósito de esta invención, Y se considera un alquilo C₂ en cada una de las siguientes estructuras (la porción que representa Y es mostrada de manera resaltada):



los compuestos anteriores específicamente excluyen aquellos compuestos en el cual Q es una porción indol y una piroglutámica. Tales compuestos son conocidos en la técnica y no están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de fórmula (I) que contienen un indol en la posición Q se describen en la publicación de patente Europea 0624575 y en C. Kuehm-Caubere et al., J. Med. Chem., pp. 1201-10 (1997), y dicen ser inhibidores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y oxidación de lípidos de membrana. Los compuestos que contienen una piroglutamida en Q se describen en la patente estadounidense 5,102,882 y se dicen útiles como nootrópicos.

Los solicitantes creen que los compuestos en los cuales Q es un indol o una piroglutamida poseerán actividad estimuladora de crecimiento nervioso y/o protección contra neurodegeneración. Tal actividad no se describe o se sugiere en la técnica anterior. Como tal, los métodos de la presente invención no excluyen el uso de los compuestos en donde Q es un indol o una porción piroglutamida.

De acuerdo a una modalidad preferida de la presente invención, Q en un compuesto de fórmula (I) se selecciona de un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros parcialmente insaturado o completamente saturado que contiene un átomo de anillo de nitrógeno simple y cuatro a cinco átomos de anillo de carbono, en donde dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo de tres miembros. Aún más preferido es que cuando Q es piperídilo, pirrolidilo o



24

(3-azobíciclo[3.1.0]hexilo). De manera más preferida es cuando Q es piperídilo o pirrolidilo opcionalmente sustituido en uno de los carbonos del anillo con fenilo, metilo o hidroxilo o Q es 3-azobíciclo [3.1.0]hexilo.

De acuerdo a otra modalidad preferida, R^1 se selecciona de alquilo (C_1-C_6)-recto, alquilo (C_1-C_6)-recto-Ar, alquilo (C_1-C_6)-recto-cicloalquilo, alquénilo (C_3-C_6)-recto o ramificado, o alquénilo (C_3-C_6)-recto o ramificado-Ar. Aún más preferido es cuando R^1 se selecciona de metilo, etilo, $-CH_2$ -fenilo, $-CH_2$ -metilfenil, $-CH_2$ -metoxifenilo, $-CH_2$ -fluorofenilo, $-CH_2$ -difluorofenilo, $-CH_2-CH_2$ -fenilo, $-CH_2$ -ciclopropilo, $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, o $-CH_2-CH=CH$ -fenilo.

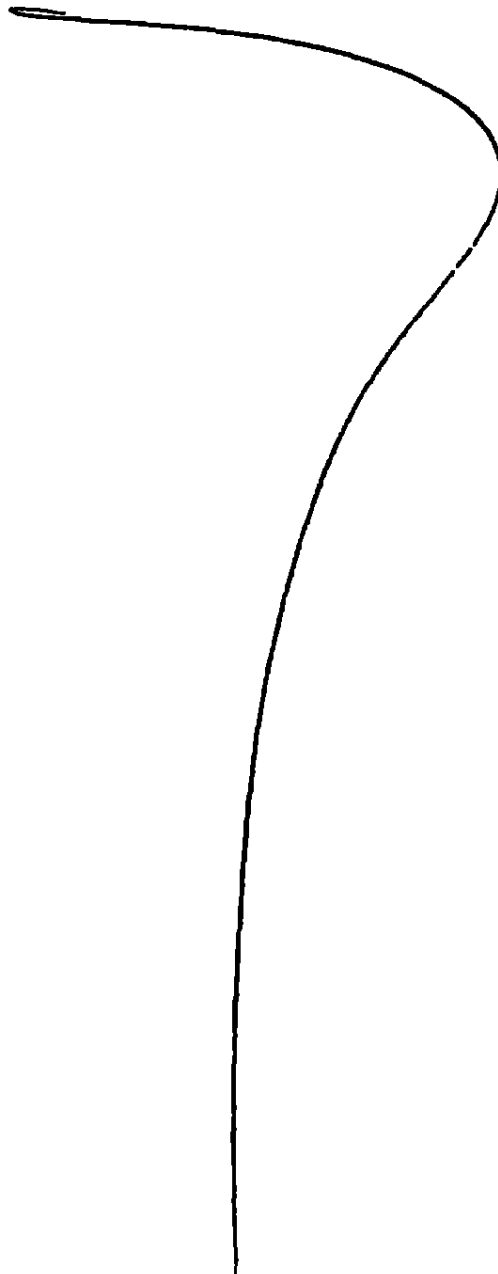
En aún otra modalidad preferida, p es 0 o 1; y X es C o N.

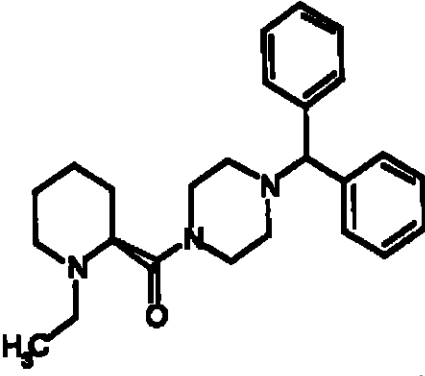
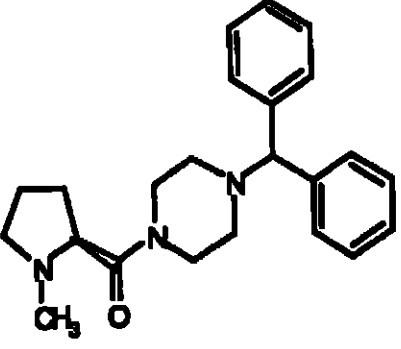
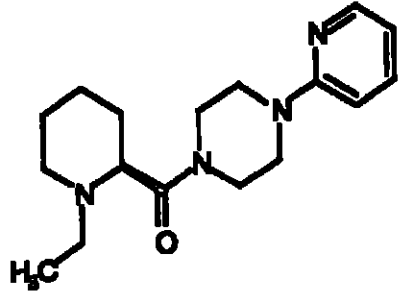
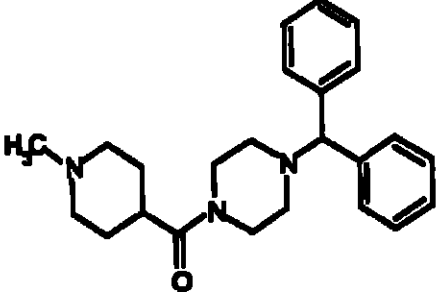
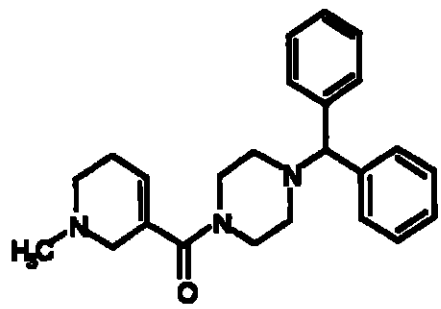
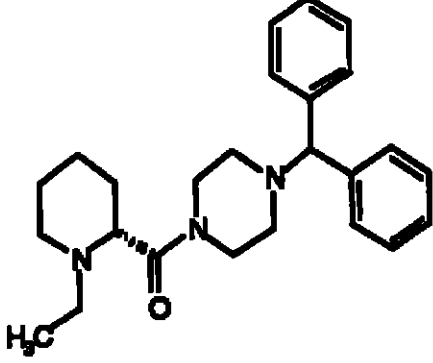
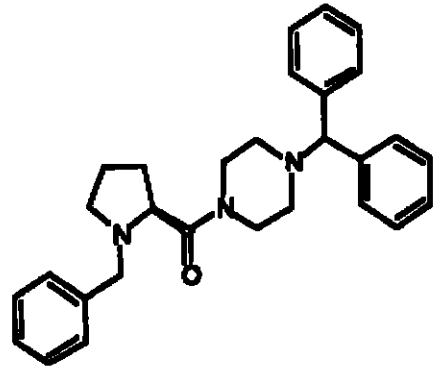
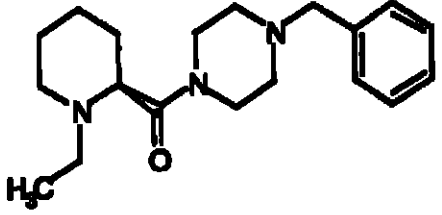
En otra modalidad preferida del compuesto de fórmula (I), Y es un enlace, $-O-$, $-CH<$, o $=CH<$.

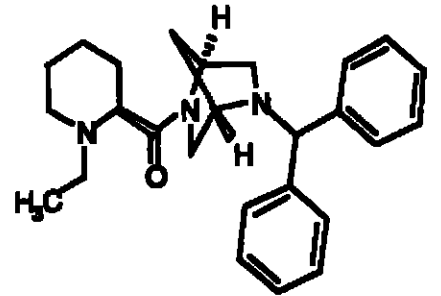
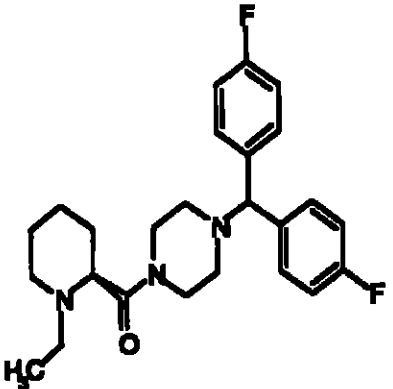
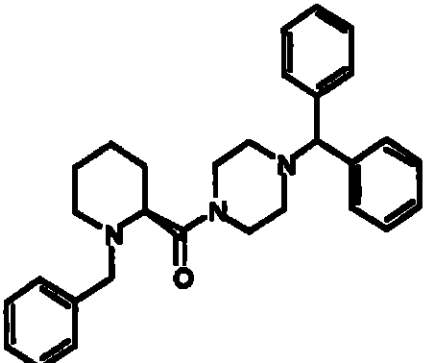
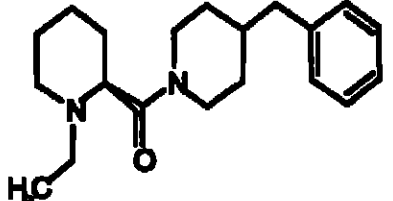
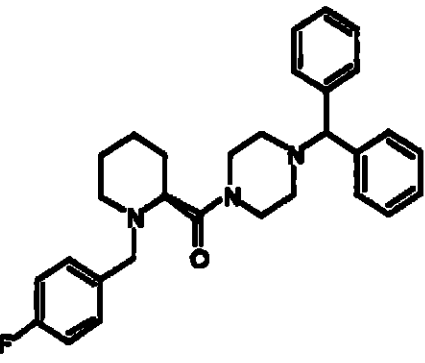
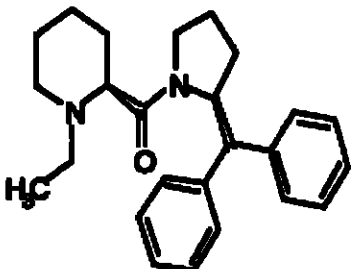
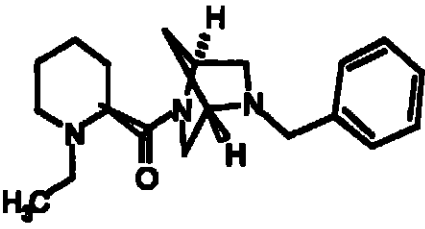
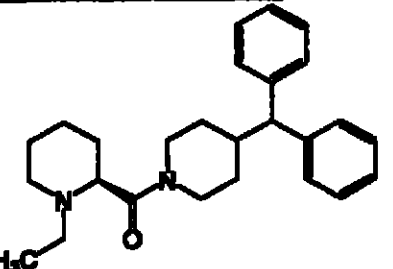
De acuerdo a otra modalidad preferida, uno de A o B está ausente o seleccionado de hidrógeno, fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, o

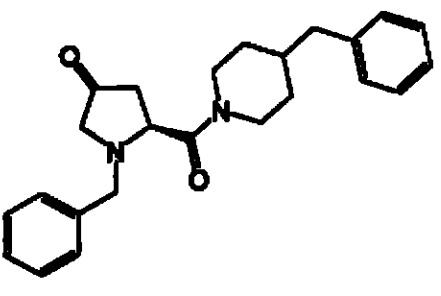
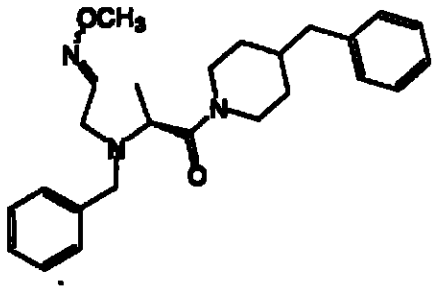
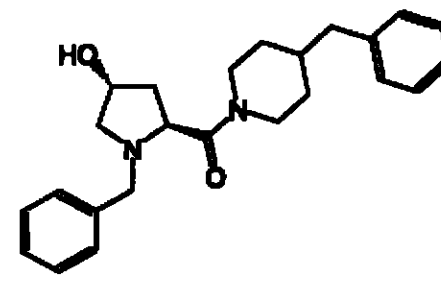
difluorofenilo y el otro de A o B se selecciona entre fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofneilo, o difluorofenilo.

Algunas de las modalidades más preferidas de esta invención son los compuestos listados en la tabla 1 y la tabla 2, adelante y los compuestos establecidos en los ejemplos.



1		8	
2		11	
4		15	
7		18	

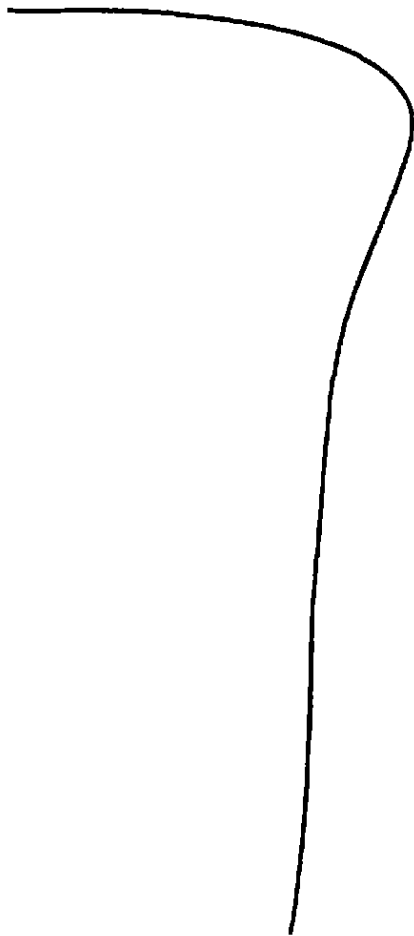
17		25	
20		26	
21		27	
24		28	

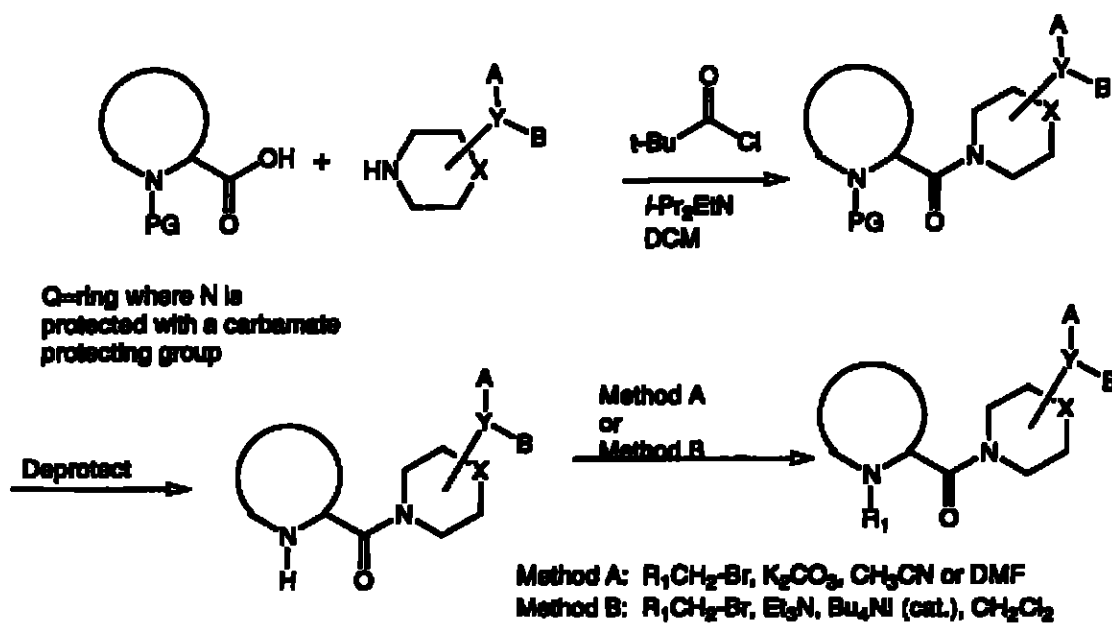
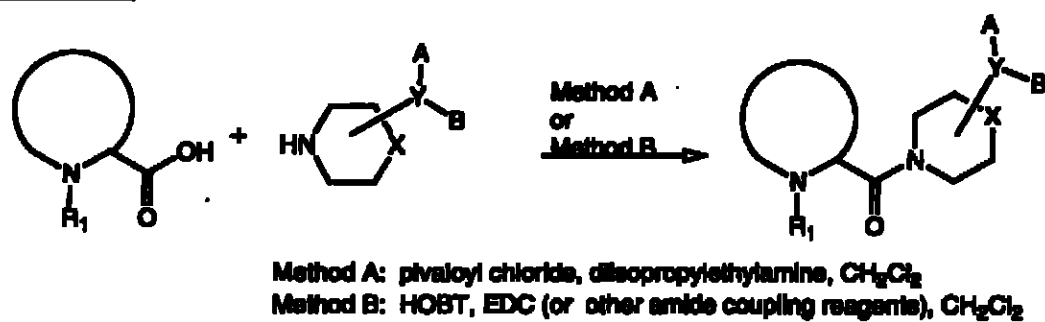
29		31	
30			

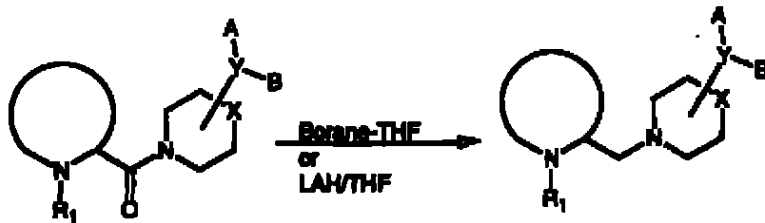
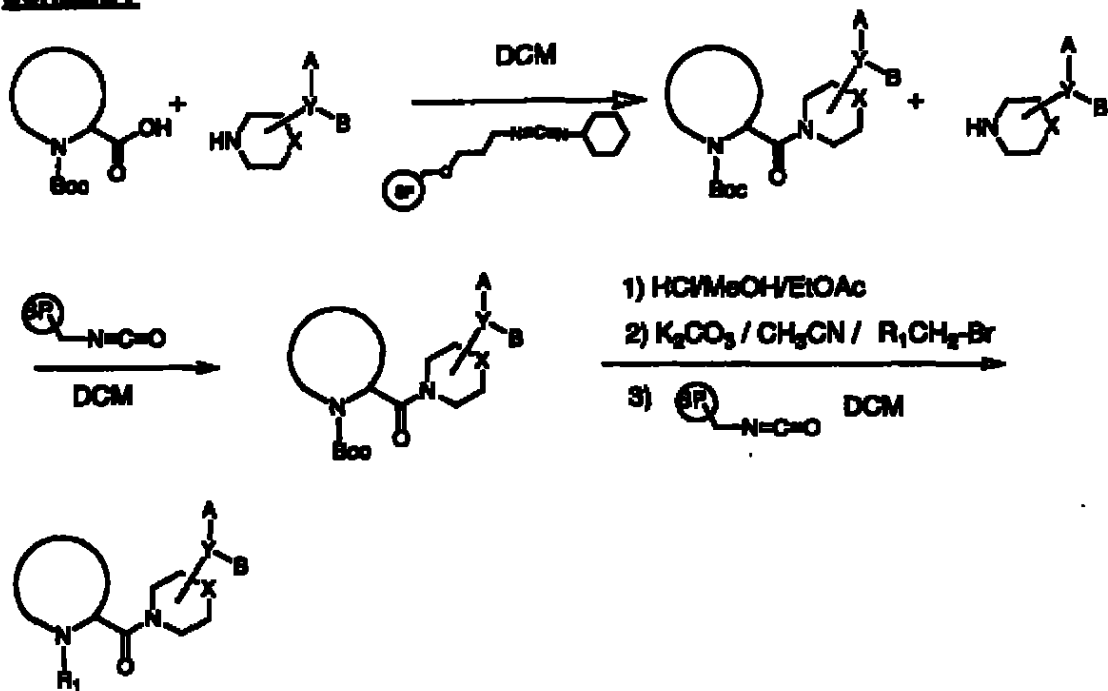
Aún más preferidos son los compuestos 1, 7, 15, 20, 21, 26, 28, 30, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 58, 60, 65, 69, 84, 85, 86, 90, 100, 101, 102, 103, 205, 206, 221, 223, 225, 238, 240, 242, 246, 255, 260, 261, 262, 263, 265, 267, 268, 271, 273, 275, 276, 277, 278, o 2,79.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser estereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros estables. La invención prevé todos los posibles isómeros, tales como los isómeros E y Z, los enantiómeros S y R, los diastereoisómeros, racematos y mezclas de aquellos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente preparados utilizando métodos sintéticos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra adelante en cualquiera de los esquemas 1 a 7:



SCHEME 1**SCHEME 2**

SCHEME 6**SCHEME 7**

En los siete esquemas descritos anteriormente, se utilizan las siguientes abreviaturas: $tBu-C(O)-Cl$ = Cloruro de pivaloilo; iPr_2EtN = diisopropilotilamina; DCM = diclorometano; HCl = gas de cloruro de hidrógeno; $EtOAc$ = acetato de etilo; Et_3N = trietilamina; DMF =

dimetilformaida; THF = tetrahidrofurano; MeOH = metanol; Bu₄Ni = yoduro de tetrabutilamonio; HOBT = N-hidroxibenzotriazol; EDC = clorohidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; LAH = hidruro de litio aluminio. Los esquemas 3, 4 y 7 son del tipo químico combinatorio en donde los reactivos unidos a un soporte sólido de poliestireno ("SP") se utilizan.

Cada uno de estos esquemas se describen con más detalle en la sección del ejemplo.

Un experto en la técnica estaría enterado de los métodos sintéticos análogos para preparar compuestos de la fórmula (I).

La actividad estimulatoria de crecimiento nervioso de los compuestos de esta invención puede inicialmente ser ensayada utilizando varios ensayos de cultivos de células conocidos en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser ensayados en un ensayo de nacimiento de neuritas que utilizan células PC12 de feocromocitoma como se describe por Lyons et al., PNAS, 91, pp. 3191-3195 (1994). Un

ensayo similar se puede llevar a cabo en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Alternativamente, el ensayo de ganglios de raíz dorsal de polluelo descrito en la patente estadounidense 5,614,547 o G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997) y las referencias citadas aquí se pueden utilizar.

Los compuestos de esta invención también se pueden ensayar para activar estimulatorio el crecimiento nervioso in vivo utilizando un modelo de ratón de la enfermedad de Parkinson [J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997), patente estadounidense 5,721,256] siguiendo el aplastamiento nervioso ciático quirúrgico en ratas.

La actividad neuroprotectora de los compuestos de esta invención se pueden ensayar utilizando células mesencefálicas ventrales de embrión de rata en cultivos que están subsecuentemente expuestos al agonista de receptor de glutamato NMDA. Este ensayo se describe con detalle en la sección de ejemplos.

De acuerdo con otra modalidad, esta invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y portador farmacéuticamente aceptable.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitadas a, intercambiadores de iones, alumina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, licina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido de disodio, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

En otra modalidad, la composición farmacéutica de la presente invención está comprendida de un compuesto de

fórmula (I), un portador farmacéuticamente aceptable, y un factor neurotrófico.

El término "factor neurotrófico", como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que son capaces de estimular el crecimiento o proliferación de tejido nervioso. Numerosos factores neurotróficos se han identificado en la técnica y cualquiera de aquellos factores se pueden utilizar en las composiciones de esta invención. Estos factores neurotróficos incluyen, pero no están limitados a, factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como el gIGF-1 y el Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblasto ácido y básico (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrófico derivado de línea celular glial (GDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofina 475 (NT-4/5). El factor neurotrófico más preferido en las composiciones de esta invención es el NGF.

Como se utilizan aquí, los compuestos utilizados en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención se definen para incluir derivados farmacéuticamente aceptables de estos. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" denota cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster, o sal de tal éster, de un compuesto de esta invención o cualquier otro compuesto el cual, luego de administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo de este, caracterizado por la capacidad de promover la reparación o evitar el daño de neuronas provenientes de enfermedades o traumas físicos.

Si se utilizan sales farmacéuticamente aceptables en los compuestos descritos, aquellas sales se derivan preferiblemente de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Incluidas entre tales sales ácidas están las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentenopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucotanoato, glicerofosfato, emisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromohidrato, yodohidrato, 2-

hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tocilato y undecanoato. Las sales base incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de biciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y así sucesivamente. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternarizados con tales agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo, y butilo bromuros y yoduros; dialquilsulfatos, tales como dimetil, dietil, dibutil y diamilsulfato, haluros de cadena larga tales como decil, lauril, miristil y estearil cloruros, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo, tales como benzil y fenetil bromuros y otros. Los productos solubles o dispersables en agua o en aceite son obtenidos de esta manera.

Los compuestos descritos utilizados en las composiciones y métodos de esta invención también se

pueden modificar al colocarlos de apéndice las funcionalidades apropiadas para mejorar las propiedades biológicas selectivas. Tales modificaciones son conocidas en la técnica e incluyen aquellas que incrementan la penetración biológica en el sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central), incrementan la disponibilidad oral, incrementan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo y alteran la proporción de excreción.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, mediante rociado de inhalación, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por vía de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza aquí incluye inyección o técnicas de infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinobial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones son administradas oralmente, intraperitonealmente o intravenosamente.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa.

Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo a técnicas conocidas en el arte utilizando agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectables estéril también puede ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y los solventes que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijados son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite blanco fijado se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido se utilizan en la preparación de inyectables, como son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva o el aceite de castor, especialmente en sus versiones polietoxiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite

4/

también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tales como Ph. Helv o alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser oralmente administradas en cualquier forma de dosis oralmente aceptable que incluye, pero no está limitada a, cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores que son comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de harina. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también son agregados típicamente. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyente útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas son requeridas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión, si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar al mezclar el agente con excipiente no irritante

adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluyen áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, que incluyen enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal bajo. Las formaciones tópicas adecuadas son fácilmente preparadas para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal bajo se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en cualquier formulación en enema. También se pueden utilizar los emplastos transdérmicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención

incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera y agua emulsificante. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción adecuada con una crema que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores aceptables incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetilésteres, cetearil alcohol, 2-octildodecanol, benzilalcohol y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones nitronizadas en soluciones salinas estériles con pH ajustado isotónicas, o, preferiblemente, como soluciones en medio salino estéril con pH ajustado, isotónicas, o con o sin un preservativo tal cloruro de benzilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en medio salino, empleando al benzilalcohol u otros preservativos adecuados, promotores de absorción o mejoradores de biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad tanto del compuesto descrito como el factor neurotrófico opcional se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosis simple que variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones se deben formular de tal forma que la dosis entre 0,01-100 mg/kg de peso de cuerpo/día del compuesto descrito se puede administrar. Si está presente un factor neurotrófico en la composición, entonces una dosis entre 0,01 µg - 100 mg/kg de peso de cuerpo/día de factor neurotrófico se pueden administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

Se debe también entender que un régimen de dosis de tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso el cuerpo, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la proporción de excreción, la combinación de droga, y el juicio del médico tratante y la severidad de la enfermedad particular que está siendo tratada. La cantidad de ingredientes activos también dependerá del compuesto particular descrito y del factor neurotrófico en la composición. De acuerdo con otra modalidad esta invención proporciona métodos para promover repara o evitar daño neuronal in vivo o en una célula nerviosa ex vivo. Tales métodos comprenden la etapa de tratar células nerviosas, células gliales, células de cromafina o células del tallo con algunos de los compuestos descritos anteriormente. preferiblemente, este método promueve repara o evita daño neuronal en un paciente, y el compuesto se formula en una composición que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto utilizado en estos métodos está entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso de cuerpo/día.

De acuerdo con una modalidad alternativa, el método de promover reparación o evitar daño neuronal, comprende la etapa adicional de tratar células nerviosas con un factor neurotrófico, tal como aquellos contenidos en las composiciones farmacéuticas de esta invención. Esta modalidad incluye administrar el compuesto y el agente neurotrófico en una forma de dosis simple o en una formas de dosis múltiples separadas. Si las formas de dosis separadas se utilizan, ellas se pueden administrar concurrentemente, consecutivamente o en menos de aproximadamente 5 horas una de la otra.

De acuerdo con otra modalidad, los métodos de esta invención se utilizan para estimular el crecimiento axonal en células nerviosas. Los compuestos son, por lo tanto, adecuados para tratar o evitar daño neuronal causado por una amplia variedad de enfermedades o traumas físicos. Estos incluyen, pero no están limitados a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, ataques e isquemias asociadas con ataques, paropatía neural, u otras enfermedades degenerativas, enfermedades neuromotoras, neuropatías periféricas que incluyen quimioneuropatías, daño ciático,

daño de la columna o el cerebro, daño del nervio facial, daño nervioso asociado con cirugía o quimioterapia, retinopatía, degeneración macular, depresión o esquizofrenia.

Los métodos de esta invención utilizados para estimular el crecimiento axonal en células nerviosas también son útiles al incrementar la supervivencia de injerto de nervio de la diferenciación, incrementar la supervivencia del trasplante de célula del tallo, y la diferenciación, y al incrementar la supervivencia de trasplante de célula glial y diferenciación.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, el método se utiliza para tratar un paciente que sufre de neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada vulgar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina

periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

Más preferiblemente, las composiciones de la presente invención se utilizan para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, ataques, neurálgias, atrofas musculares, y síndrome de Guillen Barre.

Para uso de los compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos, ello se administra en la forma de una preparación farmacéutica que contiene no

solo ingrediente activo sino también portadores, sustancias auxiliares, y/o aditivos adecuados para administración entérica o parenteral. La administración puede ser oral o sublingual como un sólido en la forma de cápsulas o tabletas, como un líquido en la forma de soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o emulsiones o rectal en la forma de supositorios, o en la forma de soluciones para inyección que se pueden dar subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente o que se pueden dar tópicamente o intratecalmente. Las sustancias auxiliares para las formulaciones medicinales deseadas incluyen los portadores orgánicos e inorgánicos conocidos por aquellos expertos en la técnica, tales como agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. las formulaciones medicinales también pueden contener preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores o sales para cambiar la presión osmótica o como amortiguadores.

Las soluciones o suspensiones para inyección son adecuadas para administración parenteral, y especialmente soluciones acuosas de los compuestos activos en aceite de castor polihidroxi-etoxilado.

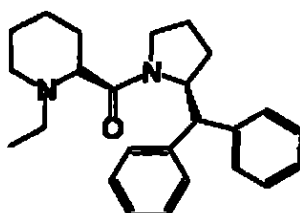
Las sustancias auxiliares de superficie activa tales como sales de ácido gálico, fosfolípidos animales o vegetales, o mezclas de ellos, y liposomas o sus componentes, se pueden utilizar como sistemas portadores.

El efecto neurotrófico de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden determinar utilizando varios ensayos de cultivo de células conocidos en la técnica o el ensayo descrito en el ejemplo 66. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden ensayar en un crecimiento de neuritas que utilizan feocromocitoma de células PC12 como se describe por W.E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, pp. 3191-3195 (1994). Un ensayo similar se puede llevar a cabo en células de neuroblastoma humano SH-SY5Y. Alternativamente, el ensayo de ganglios de raíz dorsal de pollo descrito en la patente estadounidense 5,614,647 o en G.S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997) y referencias citadas aquí, se pueden utilizar.

Los compuestos de esta invención se pueden ensayar para actividades de crecimiento nervioso in vivo

utilizando un modelo ratón de enfermedad de Parkinson [J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997)] con el fin de que esta invención pueda ser más completamente entendida, se establecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el propósito de solo ilustración y no están hechos para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1



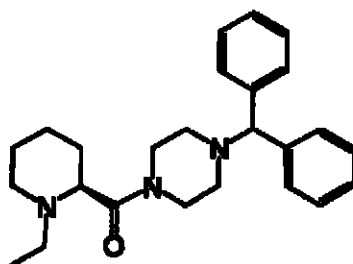
1-[(S)-2-(1,1-difenilmetil)-pirrolidin-1-il]-1-[(S)-1-etil-piperidin-2-il]-metanona (compuesto 27)

A una solución de ácido 1-etil-(2S)-piperidina-2-carboxílico (158 mg, 1,0 mmoles, 1,2 eq.) en 5 ml DCM anhidro se agregó N,N-diisopropil-etilamina (585 μ l, 3,4 mmoles, 4,0 eq.) la reacción se agitó bajo N₂ durante 10 min. Se trató entonces con cloruro de pivaloilo (124 μ l, 1,0 mmoles, 1,2 eq.) gota a gota por vía de una jeringa.

La reacción se agitó 1,5 h se trató entonces con una solución de (S)-2-(1,1-difenil-metil)-pirrolidina (199 mg, 0,84 mmoles, 1,0 eq.) en 2 ml de DCM anhidro gota a gota, y se agitó a temperatura ambiente ("TA") durante 95 h. La reacción se diluyó con 20 ml de DCM y se lavó con 20 ml de NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de DCM, luego los orgánicos combinados se lavaron con agua y agua salobre, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron. El residuo se purificó vía cromatografía de destello (98/2 diclorometano/metanol) producción 261 mg de producto. El producto se disolvió entonces en 20 ml de DCM y se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. La capa básica que se extrajo una vez con 20 ml de DCM; y los orgánicos combinados se lavaron una vez con agua y una vez con agua salobre, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y evaporaron in vacuo para lograr 172 mg (58%) del compuesto del título. ¹H RMN (Bruker, 500 MHz, CD₃OD): δ 7,50-7,10 (m, 10H), 5,25 (m, 1H), 4,50-4,10 (dd, rotómeros, 1H), 4,00-3,65 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 2H), 2,70-2,50 & 2,30-2,15 (m, rotómeros, 1H); 2,10-1,20 (m, 12H), 1,10 & 0,90 (t, rotómeros, 3H) ppm, MS (M+H) 377.

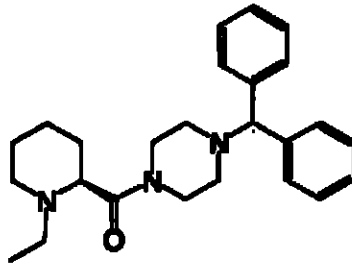
Utilizando el procedimiento de descrito en el ejemplo 1 los compuestos establecidos en el ejemplo 2 a 8 se prepararon:

Ejemplo 2



1-[4-(1,1-difenilmetil)piperazion-1-il]-1-((S)-1-etilpiperidin-2-il) metanona (compuesto 1)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 4,16 (s, 1H, Ph_2CH), 3,99 (br s, 1H), 3,78 (br, S, 1H), 3,61 (br, S, 1H), 3,51 (br, S, 1H), 2,98 (m, 2H) 2,55 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,62-1,38 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,95 (t, 3H) ppm, MS (M+H): 3925,5.

Ejemplo 3

1-[4-(1,1-difenilmetil)piperazin-1-il]-1-(1-
etilpiperidin-1-il)metanona (compuesto 15)

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35 (m, 4H), 7,2 (m, 4H),
7,08 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,998 (br, s, 1H), 3,78 (br,
s, 1H), 3,59 (br, s, 1H), 3,51 (br, s, 1H), 2,98 (m, 2H),
2,58 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,81 (m,
1H), 1,65-1,40 (m, 5H), 1,14 (m, 1H), 0,95 (t, 3H) ppm,
MS (M+H): 392,5.

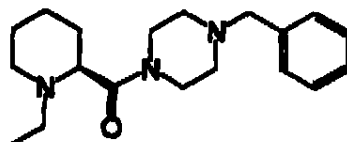
Ejemplo 4



1-(5-benzil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-hept-2-il)-1-((S)-1-etil-piperidino-2-il)-metanona (Compuesto 24)

82 mg (33%) producto cristalino. ^1H RMN (Bruker 500 MHz, CD_3OD): δ 1.1 (m, 3H); 1.2-1.5 (m, 2H); 1.5-1.9 (m, 6H); 2.0-2.4 (m, 3H); 2.6-2.8 (m, 2H) 2.9 (m, 1H); 3.1-3.3 (m, 2H); 3.4-3.65 (m, 2H); 3.7-3.9 (m, 2H); 4.6-4.8 (dd, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.3-7.4 (m, 4H) ppm. MS (M+H): 377.

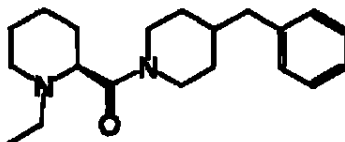
Ejemplo 5



1-(4-benzilpiperazin-1-il)-1-((S)-1-etilpiperidin-2-il)metanona (Compuesto 16).

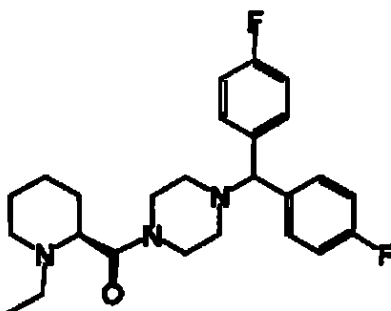
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,25 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 3,95 (br. s, 1H), 3,74 (br. s, 1H), 3,61 (br. s, 1H), 3,52 (br. s, 1H), 3,41 (s, 2H, PhCH_2), 3,04 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,71-1,42 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,95 (t, 3H) ppm. MS (M+H): 316,4.

Ejemplo 6



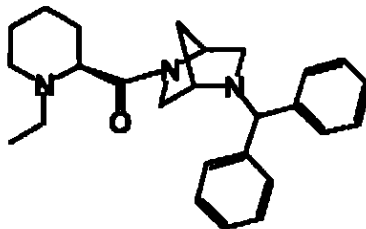
1-(4-benzilpiperidin-1-yl)-1-((S)-1-etilpiperidin-2-il)metanona (Compuesto 16).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,25-7,05 (m, 5H), 4,65 (br. s, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,58-2,38 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,7-1,38 (m, 7H), 1,22 (m, 1H), 1,06 (m, 2H), 0,96 (t, 3H) ppm. MS (M+H): 315,4.

Ejemplo 7

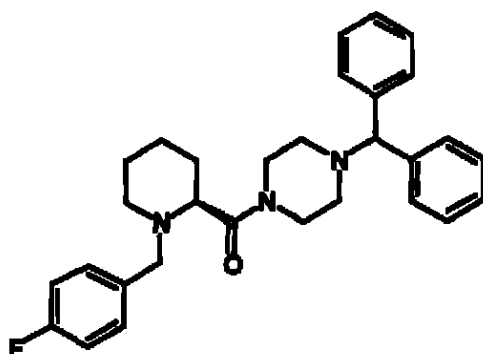
1-(4-[1,1-bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il)-1-
((S)-1-etilpiperidin-2-il)metanona (compuesto 25).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,53 (m, 4H), 7,14 (m, 4H), 4,39
(s, 1H), 4,22 (br. s, 1H), 3,98 (br. s, 1H), 3,84 (br. s,
1H), 3,74 (br. s, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,54
(m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,90
(m, 2H), 1,84-1,62 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,18 (t, 3H)
ppm

Ejemplo 8

1-[(1S, 4S)-5-(1,1-difenilmetil)-5-diazabicciclo[2.2.1]-
hept-2-il]-1-((S)-1-etilpiperidin-2-il)metanona
(Compuesto 17)

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,38 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 4,76 (s, 0,5H), 4,52 (s, 1H), 4,43 (s, 0,5H), 3,65 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22-2,98 (m, 2H), 2,85-2,46 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,92-1,10 (m, 9H), 1,02 & 0,97 (dos t, 3H) ppm.

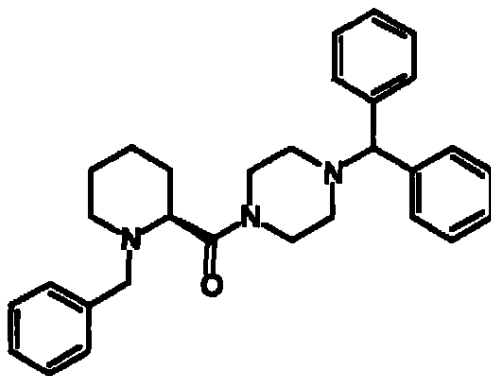
Ejemplo 9

1-[4-(1,1-difenil-metil)-piperazin-1-il]-1-(S)-1-(4-fluoro-benzil)-piperidín-2-il]-metanona (Compuesto 21).

A una solución de 120 mg de dihidrocloruro 1-[4-(1,1-difenil-metil)-piperazin-1-il]-1-(S)-piperidín-2-il]-metanona (0,28 mmol, 1 equiv.) en 10 mL de acetonitrilo se agregaron 300 mg de carbonato de potasio (2,17 mmol, 8 equiv.) y 200 μ l de bromuro de 4-fluorobensilo (1,6 mmol, 6 equiv.). La reacción se le permitió agitarse a 25° C durante una hora y luego se concentró hasta ser un sólido blanco el cual se extrajo con diclorometano y se concentró hasta ser un aceite amarillo pálido. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de

silica gel (cloruro de metileno: metanol 20:1, $R_f = 0,2$), produciendo 56 mg (0,118 mmol, 42% de producción) de 11-[(S)-1-(4-fluoro-benzil)-piperidin-2-il]-metanona como un aceite claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35-7,05 (10 H, m, Ar), 6,90-6,75 (4 H, m, Ar), 4,05 (1 H, s, Ph_2CH), 3,7 (1H, d, m, ArCH_2), 3,5 (1 H, br s), 3,1 (1 H, m), 2,2 (4 H, br s), 1,5 (4 H, br, s), 1,35 (3 H, br s), 1,1 (2 H, br s), 1,5 (4 H, br, s), 1,35 (3 H, br, s), 1,1 (2 H, br, s), ppm. MS: 472,44 (M+H) encontrado.

Ejemplo 10



1-((S)-1-benzil-piperidin-2-il)-1-[4-(1,1-difenil-metil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 20).

El compuesto 20 se preparó de manera similar al compuesto 21, anterior, en el ejemplo 9.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35-7,05 (15 H, m, Ar), 4,10 (1 H, s, Ph_2CH), 3,8 (1H, d, m, ArCH_2), 3,5 (3 H, br s), 3,1 (1 H, m), 2,85 (1 H, br s), 2,2 (4 H, br, s), 1,5 (4 H, br s), 1,35 (3 H, br s), 1,1 (2 H, br, s), ppm. MS: 454,47 (M+H) encontrado.

Ejemplo 11

Síntesis Combinatoria de Compuestos Vía Esquema 3

A ácido N-etilpípecolínico (0,157 g, 1,0 mmol) en 14 ml de CH_2Cl_2 seco se agregó cloruro de pivaloilo (0,121 g, 1,01 mmol) puro. Después de una hora, 1 ml de la solución de reacción resultante se agregó a 14 pozos de un bloque de reacción que contenían resina HL de morfolinometil poliestireno (100 mg, 0,4 mmol) y el derivado de amina apropiado (0,2 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 seco. Después de sacudir durante 12 horas, se agregó metilisocianato de poliestireno (80 mg, 0,1 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 12 horas adicionales. La filtración y la evaporación lograron los derivados de amida cruda. La purificación se logró con extracción de fase sólida (SPE-

C) con metanol y metanol/amonio para dar el producto deseado.

Los compuestos 1 y 2 se sintetizaron de esta manera.

Ejemplo 12

Síntesis combinatoria de compuestos vía esquema 4

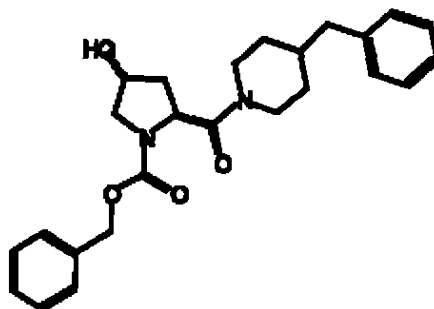
A resina de N-ciclohexanocarbodiimida-N'-proiloximetilpoliestireno (150 mg, 0,15 mmol) en los pozos de un bloque de reacción se agregó el derivado de ácido carboxílico apropiado (0,75 mmol) puro. A cada pozo se agregó 3 ml de 1-benzidilpiperazina (0,05 mmol) en CH₂Cl₂ seco. Después de agitar durante 12 horas, se agregó metil isocianato (80 mg, 0,1 mmol) y la solución de reacción se agitó durante 12 horas adicionales. La filtración y la evaporación lograron los derivados de amida cruda. La purificación se logró con HPLC de fase reversa con H₂O/acetonitrilo (0,1% TFA) para dar el producto deseado como sal de trifluoroacetato.

Los compuestos 4, 7, 8 y 11 se sintetizaron de esta manera.

Ejemplo 13

Síntesis de ((2S, 4R)-1-benzil-4-hidroxipirrolidin-2-il)-(4-benzilpiperidín-1-il)-metanona (compuesto 30)

Etapa A.

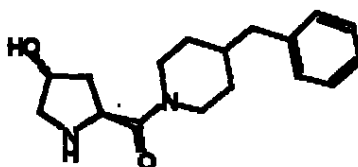


Benzil éster de ácido (2S, 4R)-2-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-4-hidroxipirrolidona-1-carboxílico (Compuesto 32).

Se disolvió 1-benzil éster de ácido (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxílico (5,00 g, 19 mmol) en 50 ml de diclorometano anhidro y 11 ml (63 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Se agregó cloruro de pivaloilo (2,32 ml, 19 mmol) gota a gota y la solución se agitó

durante una hora. Luego, se agregó 4-benzilpiperidina (2,76 ml, 16 mmol), y la solución se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y luego se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y agua salobre. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó in vacuo para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía de columna de destello (SiO_2) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo a diclorometano a 2,0% de metanol en diclorometano. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,8-1,3 (m, 2H); 1,3-1,9 (m, 4H); 2,0-2,15 (m, 2H); 2,2 (m, 1H); 2,3-2,5 (m, 1H); 2,6 (m, 2H); 2,7-3,1 (4t, 1H); 3,6 (d, 0,5H); 3,7 (m, 0,5H); 3,8 (m, 1,5H); 4,0 (t, 0,5H); 4,4-4,7 (m, 2H); 5,0-5,3 (m, 2H); 7,0-7,4 (m, 10H) ppm. MS: m/z 423 (M+1).

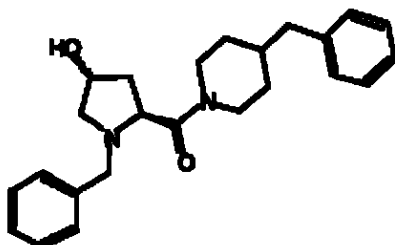
Etapas B



(4-benzilpiperidin-1-il)-((2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-metanona (Compuesto 33).

Disolvimos benziul éster de ácido (2S, 4R)-2-(4-benzil-piperidin-1-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (2,77 g, 6,5 mmol) en 50 ml de EtOH anhidro, y se desgasificó con N₂. Se agregó Pd(OH)₂ (1,7 g, cat.) y se agitó bajo H₂ (1 atm.). La reacción se filtró a través de celita para lograr una espuma naranja (0,96 g, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 0,9-1,2 (m, 2H); 1,5-1,8 (m, 4H); 2,2 (m, 1H); 2,4 (m, 3H); 2,8 (q, 1H); 3,0 (dd, 1H); 3,1 (dd, 1H); 3,8 (d, 1H); 4,2 (t, 3H); 4,4 (d, 2H); 7,0 (d, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (m, 2H) ppm. MS: m/z 289 (M+1).

Etapas C.

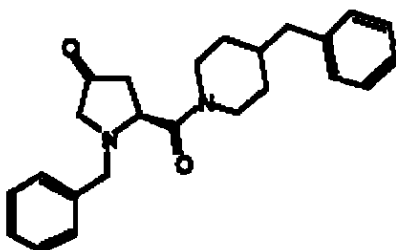


((2S, 4R)-1-benzil-4-hidroxipirrolidin-2-il)-(4-benzilpiperidin-1-il)-metanona (Compuesto 30).

(4-benzilpiperidin-1-il)-((2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)-metanona (1,74 g, 6,0 mmol) se disolvió en 100 mL

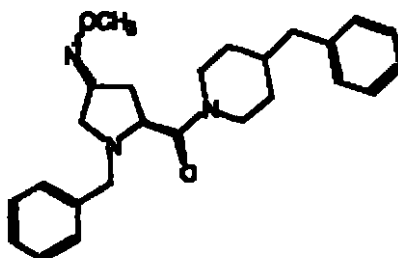
de acetonitrilo. Se agregó carbonato de potasio (3,34 g, 24 mmol) a la solución seguido por la adición de benzil bromuro (0,450 ml, 6,0 mmol). La mezcla fue agitada durante una hora, filtrada y evaporada in vacuo para dar un aceite viscoso. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de destello (SiO_2) eluyendo con un gradiente de EtOAc, EtOAc/metanol 9:1 para dar 1,13 g (50%) del producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (m, 2H); 1,45 (d, 0,5H); 1,5-1,7 (amplio d, 2,5 H); 1,7-2,0 (m, 2H); 2,0-2,1 (m, 0,5H); 2,1-2,2 (m, 0,5H); 2,3-2,6 (m, 4H); 2,6-2,8 (m, 1H); 3,4 (amplio s, 1H); 3,5-3,7 (m, 1H); 3,8 (amplio s, 2H); 3,9 (d, 1H); 4,4 (amplio s, 1H); 4,5 (amplio t, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,1-7,3 (m, 8H) ppm. MS: m/z 379 ($\text{M}+1$).

Ejemplo 14



(2S) -1-Benzil-5-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-
pirolidin-3-ona (compuesto 29).

Se agregó cloruro de oxalilo (0,065 ml, 0.72 mmol) gota a gota a una solución enfriada (-78°C) de DMSO (0,10 ml, 1,37 mmol) en 10 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó a -65°C durante 2 horas. ((2S,4R)-1-Benzilo-4-hidroxin-pirolidin-2-il)-(4-benzilo-piperidin-1-il)-metanona (140 mg, 0,37 mmol) en 5ml de diclorometano anhidro se agregaron a la solución gota a gota. Después de agitar durante 2,5 horas a -45°C , se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a 0°C y se diluyó con diclorometano. La reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y agua salobre. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de destello (SiO_2) utilizando un gradiente de diclorometano MeOH 2% en diclorometano, produciendo 101 mg (79%) del producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (m, 2H); 1,5-1,6 (m, 1H) ; 1,6-1,7 (m, 2H) ; 2,3-2,5 (m, 4H) ; 2,6 (d, 1H) ; 2,7-2,8 (m, 1H) ; 3,0 (d, 1H) ; 3,5 (t, 1H) ; 3,6-3,8 (m, 2H) ; 3,9 (br. S, 1H) ; 4,1 (br. S, 1H) ; 4,5 (br. S, 1H) ; 7,05 (t, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 7,25 (m, 7H) ppm. MS: m/z 377 (M+1).

Ejemplo 15

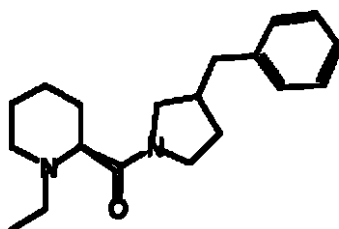
(2S) -1-Benzil-5-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-
pirolidin-3-ona O-metil-oxima (compuesto 31).

(S) -1-benzil-5- (4-benzil-piperidina-1-carbonil)-
pirrolidin-3-ona (compuesto 29) (70 mg, 0,19 mmol) y
diclorhidrato de metoxilamina (20 mg, 0,25 mmol) se
tomaron en 5ml metanol anhidro y se calentaron a 40°C
durante 2 horas. La reacción se evaporó y luego se
particionó entre diclorometano y bicarbonato de sodio
saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y
los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua
salobre, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron,
y evaporaron. El residuo crudo se purificó mediante
cromatografía de destello (SiO₂) utilizando un gradiente
de 0%-2% de metanol y diclorometano para producir 25 mg
(33%) del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ

0,8-1,2 (m, 3H); 1,4-1,8 (m, 3H); 2,3-2,5 (m, 3H); 2,5-2,7 (m, 1H); 2,7-2,9 (m, 2H); 3,1-3,3 (m, 1H); 3,45 (t, 0,5H); 3,6 (d, 0,5H); 3,6-3,8 (m, 4H); 3,8-4,0 (m, 2H); 4,5 (br. s, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 7H); ppm. MS: m/z 406 (M+1).

Ejemplo 16

Los compuestos descritos en los ejemplos 16-32 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1 (esquema 2).

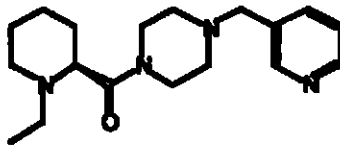


(3-Benzilpirrolidin-1-il)-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (compuesto 35).

El compuesto 35 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 3-benzilpirolidina como se describió en ejemplo para producir 62 mg (17%). ¹H RMN (CDCL₃, 500 MHz): δ 1,35 (m, 3H); 1,4-1,7 (m, 3H);

1,8 (m, 2H); 2,0-2,2 (m, 2H); 2,3-2,7 (m, 4H); 2,9-3,25 (m, 4H); 3,25-3,7 (m, 3H); 4,0 (bs, 1H); 4,1-4,2 (m, 1H); 7,1 (m, 2H); 7,1-7,3 (m, 3H) ppm.

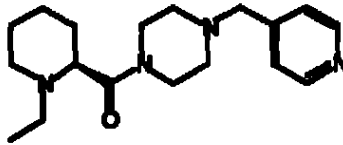
Ejemplo 17



Triclorohidrato de ((2S)-1-Etilpiperidin-2-il)-(4-piridin-3-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (compuesto 36).

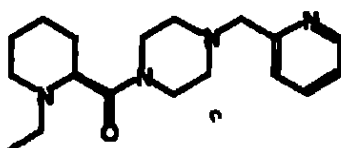
El compuesto 36 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 3-piridinilmetilpiperazin como se describía en el ejemplo 1 para lograr 229 mg (72%) como la sal de triclorohidrato.

^1H RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 1,0 (t, 3H); 1,2 (m, 1H); 1,4-1,8 (m, 5H); 1,85 (bs, 1H); 2,15 (bs, 1H); 2,15 (bs, 1H); 2,4 (m, 4H); 2,6 (bs, 1H); 3,1 (bs, 2H); 3,4 (s, 2H); 3,5 (bs, 1H); 3,6 (s, 1H); 3,8 (bs, 1H); 4,0 (bs, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 8,5 (m, 2H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

Ejemplo 18

Triclorohidrato de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-piridin-4-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (compuesto 37).

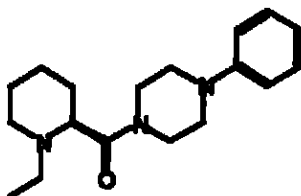
El compuesto 37 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 4-piridinilmetilpiperazin como se describe en el ejemplo 1 para producir 236 mg (75%) como la sal de triclorohidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (t, 3H); 1,2 (m, 1H); 1,4-1,8 (m, 5H); 1,85 (bs, 1H); 2,15 (bs, 1H); 2,15 (bs, 1H); 2,4 (m, 4H); 2,6 (bs, 1H); 3,1 (bs, 2H); 3,4 (s, 2H); 3,5 (bs, 1H); 3,6 (s, 1H); 3,8 (bs, 1H); 4,0 (bs, 1H); 7,2 (d, 2H); 8,5 (d, 2H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

Ejemplo 19

Triclorohidrato de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-piridin-2-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (compuesto 38).

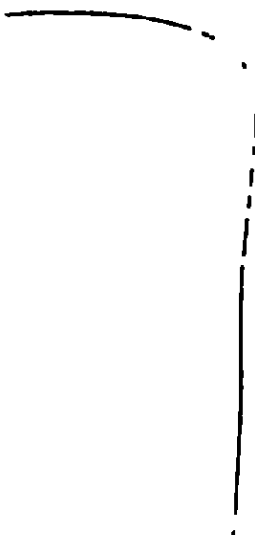
El compuesto 38 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 2-piridinilmetilpiperazina como se describe en el ejemplo 1 para producir 42 mg (13%) como la sal de triclorohidrato.

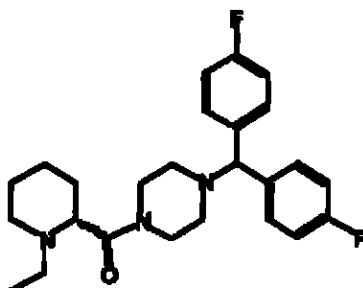
^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (t, 3H); 1,2 (s, 3H); 1,4-1,8 (m, 2H); 1,85 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (m, 4H); 2,6 (bs, 1H); 3,0 (bs, 2H); 3,6 (s, 5H); 3,8 (bs, 1H); 4,0 (bs, 1H); 7,1 (t, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,6 (t, 1H); 8,5 (d, 1H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

Ejemplo 20

Diclorhidrato de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-fenilpiperazin-1-il)-metanona (compuesto 39).

El compuesto 39 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y n-fenilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 277 mg (74%) como la sal de diclorhidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,3 (t, 3H); 1,6 (m, 1H); 1,7 (q, 2H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (d, 1H); 3,0 (2H); 3,2 (m, 1H); 3,5 (m, 4H); 3,7 (d, 1H); 3,9 (m, 4H); 4,4 (m, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,5 (m, 2H). MS: m/z 406 (M+1) ppm.

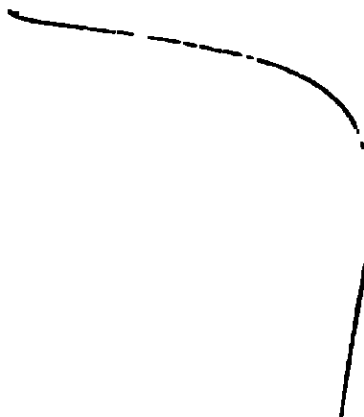
Ejemplo 21

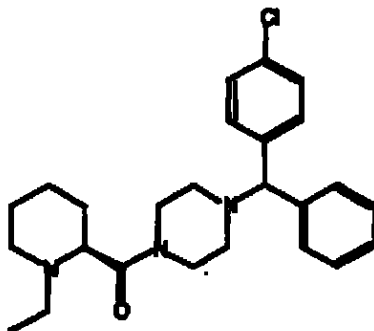


{4-[Bis-(4-fluorofenil)metil-piperazin-1-il]}-((2R)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (compuesto 40).

El compuesto 40 se preparó de ácido (2R)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y N-bis-(4-fluorofenil)metilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 590 mg (46% de producción) después de cromatografía. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,40-7,35 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 4,05-3,50 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,40-2,25 (m, 4H), 1,85-1,40 (m, 8H), 1,35-1,00 (m, 4H) ppm. MS: m/z 428,5 (M+1).

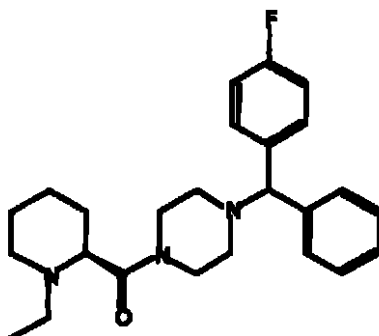
Ejemplo 22





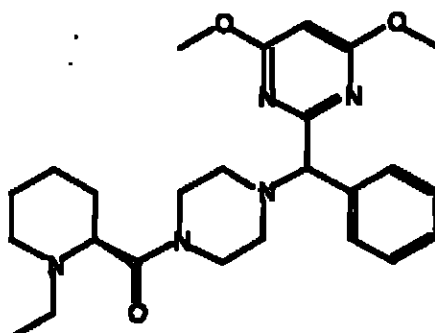
Diclorhidrato de {4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il}-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (compuesto 41).

El compuesto 41 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y N-(4-clorofenil)fenilmetilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 170 mg (67%) como sal de diclorhidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,30 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,52 (m, 3H), 1,14 (m, 2H), 0,95 (m, 3H) ppm. MS: m/z 426,5 (M+1).

Ejemplo 23

Diclorhidrato de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-[(4-fluorofenil)fenilmetil]-piperazin-1-il)-metanona (compuesto 42).

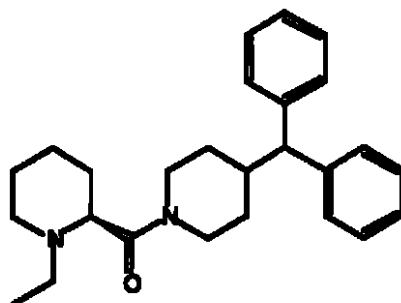
El compuesto 42 se preparó de ácido (2S) -1-etilpiperidin-2-il carboxílico y N-(4-fluorofenil)fenilmetilpiperazina como se describe en el ejemplo 1 para producir 282 mg (60%) como sal de diclorhidrato. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz), δ 7,98 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 4,52-3,88 (m, 5H), 3,55 (m, 2H), 3,3-2,8 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,22 (t, 3H) ppm. MS: m/z 410,5 (M+1).

Ejemplo 24

{4-[4,6-Dimetoxipiridin-2-il)-fenilmetil]-piperazin-1-il}-((2S)-1-etil-piperidin-2-il)-metanona (compuesto 43).

El compuesto 43 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y N-(4,6-dimetoxipiridin - 2-il)fenilmetilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 184 mg (40%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,6 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,85 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 4H), 1,26 (m, 2H), 1,04 (m, 3H) ppm. MS: m/z 454,4 (M+1).

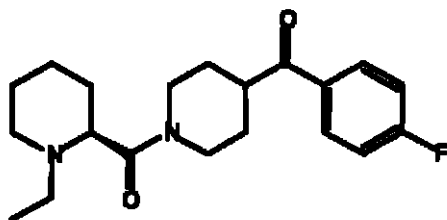
Ejemplo 25



Clorhidrato de (4-benzidrilpiperidin-1-il)-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (compuesto 44).

El compuesto 44 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 4-benzidrilpiperidina como se describió en el ejemplo 1 para producir 174 mg (57%) como sal de clorhidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,24 (m, 8H), 7,12 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,20 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,03 (m, 2H) ppm. MS: m/z 391,5 (M+1).

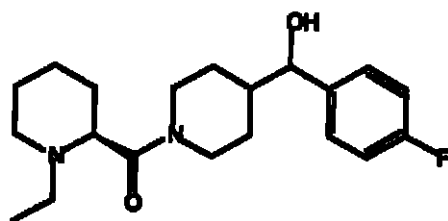
Ejemplo 26



((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-il]-metanona (compuesto 45).

El compuesto 45 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y 4-(4-fluorobenzoyl)piperidina como se describió en el ejemplo 1 para producir 830 mg (80%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ 7,88 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,88-1,4 (m, 10H), 1,16 (m, 2H), 0,94 (m, 3H) ppm. MS: m/z 347,3 ($M+1$).

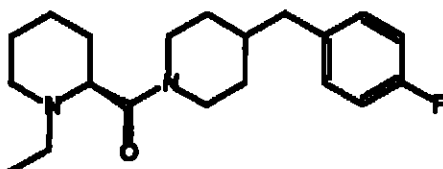
Ejemplo 27



((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-[(4-fluorofenil)hidroimetil]-piperidin-1-il]-metanona
(compuesto 46).

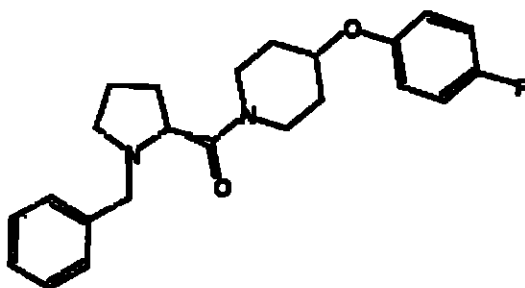
((2S)-1-etil-piperidin-2-il)-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona (compuesto 45) (157 mg) se disolvió en 5 ml de etanol. A la solución se agregó 50 mg de paladio al 10% sobre carbono y el recipiente se cargó con hidrógeno (1 atm.). después de agitar durante toda la noche, la reacción se filtró a través de celita y la reacción se evaporó in vacuo. La reacción se purificó mediante cromatografía de destello (SiO₂) eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para lograr 95 mg del compuesto 46. ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,2 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 5,2 (br s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,81 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 1,8-1,5 (m, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,06-0,92 (m, 5H) ppm. MS m/z 349,3 (M + 1).

Ejemplo 28



Clorhidrato de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluorobenzil)-piperidin-1-il]-metanona (compuesto 47). El compuesto 47 se preparó de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-ilcarboxílico y 4-(fluorobenzil)piperidina como se describió en el ejemplo 1 para producir 379 mg (67%) como la sal de HCl. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,93 (m, 2H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,48 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 8H), 1,12 (m, 1H), 0,95 (m, 4H) ppm, MS m/z 333,4 ($M + 1$).

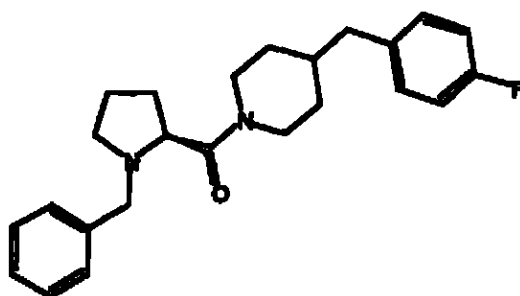
Ejemplo 29



Clorhidrato de ((2S)-1-pirrolidin-2-il)-[4-(4-fluorofenoxi)-piperidin-1-il]-metanona (Compuesto 48).

El compuesto 48 se preparó de ácido (2S)-1-benzilpirrolidin-2-il carboxílico y 4-(4-fluorofenoxi)piperidina como se describió en el ejemplo 1 para producir 516 mg (65%) como la sal de clorhidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,36 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,75 (m, 3H) ppm, MS: m/z 383,5 (M + 1).

Ejemplo 30

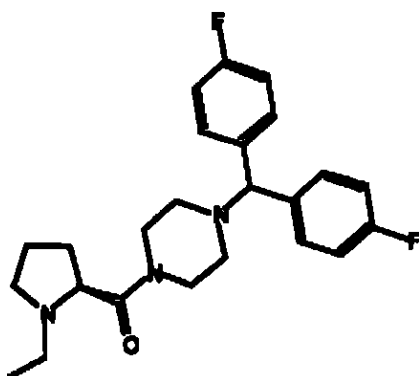


Clorhidrato de ((2S)-1-benzilpirrolidin-2-il)-[4-fluorobenzil]-piperidin-1-il]-metanona (compuesto 49).

El compuesto 49 se preparó de ácido (2S)-1-benzilpirrolidin-2-il carboxílico y 4-(4-fluorobenzil)piperidina como se describió en el ejemplo 1 para producir 81% como la sal de clorhidrato. ^1H RMN

(CDCl₃, 500 MHz) δ 7,83 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 4,58 (m, 2H), 4,38 (m, 0,5H), 4,28 (m, 0,5H), 3,87-3,58 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,80 (m, 0,5H), 2,70 (m, 0,5H), 2,58-2,17 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,03 (m, 2H) ppm. MS: m/z 381,5 (M+1).

Ejemplo 31

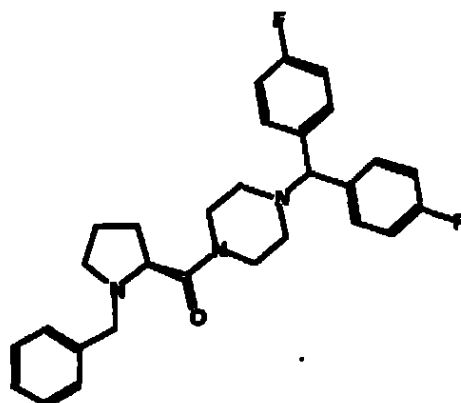


Diclorhidrato de 4-[bis-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]-((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)-metanona (Compuesto 50)

El compuesto 50 se preparó de ácido (2S)-1-etilpirrolidin-2-il carboxílico y N-bis-(4-fluorofenil)metilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 1,58 g (52%) como la sal de diclorhidrato. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,41 (m, 4H), 7,06 (m, 6H), 4,28 (s, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,72 (m, 1H),

3,58 (m, 2H) 3,38 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,80 (m, 1H),
2,5-2,225 (m, 6H), 2,14 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,84 (m,
2H), 1,13 (t, 3H) ppm, MS: m/z 414,5 (M+1).

Ejemplo 32



Diclorohidrato de ((2S)-1-benzilpirrolidin-2-il)-(4-bis-(4-fluorofenilo)metil]-piperazin-1-il)-metanona
(compuesto 51)

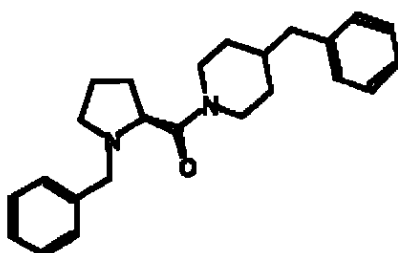
El compuesto 51 se preparó de ácido (2S)-1-benzilpirrolidin-2-il y N-bis-(4-fluorofenil)metilpiperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 1,59 g (66%) como la sal de diclorohidrato. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,4 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,96-3,4 (m,

85

3H), 3,32 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,45 (m, 6H) ppm. MS: m/z 476,5 (M+1).

Los compuestos descritos en los ejemplos 33-34 se prepararon mediante el esquema 2 (método B).

Ejemplo 33

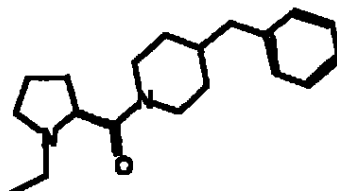


Clorhidrato de (4-benzilpiperidín-1-il)-((2S)-1-benzilpirrolidín-2-il)-metanona (Compuesto 52).

1-benzil-L-prolina (3,12 g, 15 mmol) se tomaron en 60 ml de diclorometano anhidro. A esta solución se agregó HOBt (2,06 g, 15 mmol), 4-benzilpiperidina (1,77 ml, 101 mmol), y EDC (3,84 g, 20 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y agua salobre. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se

evaporó in vacuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de destello (SiO_2) utilizando MeOH al 4% en diclorometano produciendo 3,60 g (98%) del compuesto 32 que fue convertido a la sal de clorhidrato (3,41 g; 95%). ^1H RMN (D_2O , 500 MHz): δ 0,4-1,0 (m, 2H); 1,4-1,6 (m, 2H); 1,7, (m, 1H); 1,8 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,4 (m, 4H); 2,8 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,5 (1H); 3,7-3,9 (m, 2H); 4,1 (dd, 1H); 4,5 (m, 1H); 4,4, 4,6 (dd, 1H); 7,1-7,4 (m, 10H) ppm, MS m/z 363 (M+1).

Ejemplo 34



Clorhidrato de (4-benzilpiperidin-1-il)-((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)-metanona (compuesto 53).

El compuesto 53 se preparó de ácido (2S)-1-etilpirrolidin-2-ilcarboxílico y 4-benzilpiperidina como se describió en el ejemplo 33 para producir 233 mg (53%) de la sal de HCl. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (q, 2H);

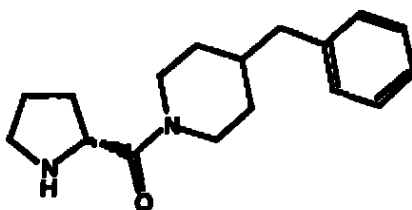
1,3 (m, 2H); 1,7 (m, 3H); 1,9 (m, 1H); 2,0-2,2 (m, 2H);
2,4 (m, 3H); 2,5 (m, 1H); 2,8 (t, 0,5H); 2,9 (t, 0,5H);
3,2-3,4 (m, 3H); 3,5 (m, 1H); 3,7 (t, 1H); 4,4 (m, 1H);
4,6 (m, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,1 (t, 1H); 7,2 (t, 2H) ppm,
MS m/z 301 (M+1).

Los compuestos descritos en los ejemplos 35-45 se prepararon mediante el esquema 1.

Ejemplo 35

Preparación de (4-benzilpiperidin-1-il)-((2R)-1-benzilpirrolidin-2-il)-metanona (compuesto 55)

Etapas A.



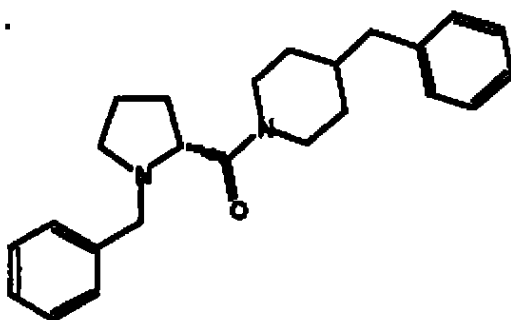
Clorhidrato de (4-benzilpiperidin-1-il)-(2R)-pirrolidil-2-ilmetanona (compuesto 54).

BOC-Prolina (3,345 g, 15,5 mmol) se disolvió en 25 ml de diclorometano. La solución se agregó 4-benzil piperidina (1,28 ml, 10,3 mmol) HOBT (2,1 g, 15,5 mmol), y EDC (3,96 g, 20,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y agua salobre. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía de destello (SiO_2) eluyendo con diclorometano/metanol 95:5 para lograr 3,22 g (58% de producción) de tert-butiléster de ácido (2R)-2-(4-benzilpiperidina-1-carboxil)-pirrolidina-1-carboxílico. MS m/z 373 (M+1).

Se disolvió tert-butiléster de ácido (2R)-2-(4-benzilpiperidina-1-carboxil)-pirrolidina-1-carboxílico (3,2 g, 8,6 mmol) en 50 ml de acetato de etilo. La solución se trató con HCl anhidro y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se evaporó in vacuo y se secó para lograr 2,5 g (94% de producción), del compuesto 54. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 4,7 (br, s, 1H),

4,5 (t, 1H), 3,7 (t, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,4 (br, s, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,4-1,1 (m, 2H) ppm, MS m/z 309 (M+1).

Etapas B.



Clorhidrato de (4-benzilpiperidin-1-il)-((2R)-1-benzilpirrolidin-2-il)metanona (compuesto 55).

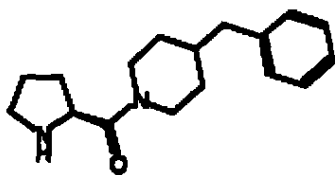
Se disolvió clorhidrato de (4-benzilpiperidin-1-il)-((2R)-pirrolidin-2-il-metanona (67 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de diclorometano. A la solución se agregó bromuro de benzilo (25 μ l, 0,22 mmol), trietilamina (60 μ l, 0,44 mmol), y 5 mg de yoduro de tetrabutilamonio. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con 25 ml de diclorometano y lavado con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La

capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrada, y evaporada en vacío para proporcionar un aceite amarillo. Este fue purificado por cromatografía flash (SiO_2) eluyendo con 100:2 de diclorometano/metanol para reproducir el compuesto 55 que fu convertido en de sal hidrocloreuro, 43 mg (51% de producción). ^1H RMN ((D_2O , 500 MHz) δ 7,3-7,1 (m, 8H), 7,05 (t, 2H), 4,50 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,40 (d, 0,5H), 3,30 (m, 1,5H), 3,0 (m, 1H), 2,75 (q, 1H), 2,5-2,3 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,85-1,45 (m, 7H), 1,1-0,85 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 36

Preparación de (4-Benzilpiperidin-1-il)-((2S)-1-fenetilpirolidin -2-il)- metanona (Compuesto 57).

Etapas A.

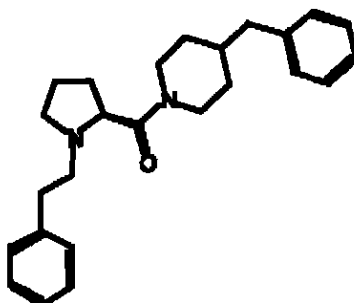


Hidrocioruro de (4-benzilpiperidin-11)-(2S)-
pirolidin-2-il-metanona (Compuesto 56).

Éster de tert-butil de ácido 2-(4-benzilpiperidina-
1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico (10,4 g, 48 mmol)
fue sometido a condiciones idénticas que al isómero D en
el ejemplo 35, etapa A (compuesto 54) para producir
14.98g (100%) de éster de tert-butil de ácido (2S)-2-(4-
benzilpiperidin-1-carbonil)-pirrolidina-1- carboxílico.
MS m/z 373 (M+1).

El producto, éster de tert-butil de ácido (2S) -2-
(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico
(14,98g, 48 mmol, 1,2 equivalentes) fue disuelta en 150
ml de EtOAc y HCL (g) que fue burbujeado durante 15
minutos, luego la reacción fue agitada durante 1 hora. La
reacción fue evaporada para proporcionar en 12,64g (100%)
del compuesto 56 como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCL₃,
500 Mhz): δ 1,1-1,4 (m, 2H); 1,6 (m, 1H); 1,7-1,85 (m,
3H); 1,9 (m, 1H); 2,0-2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H); 2,5 (m,
1H); 2,6 (m, 2H); 2,7 (m, 1H), 3,1 (q, 1H); 3,4 (bs, 1H);
3,6 (m, 1H), 3,7 (t, 1H); 4,5 (t, 1H); 4,7 (bs, 1H); 7,1
(d, 2H); 7,2 (m, 1H); 7,35 (m, 2H) ppm. MS m/z 273 (M+1).

Etapa B.

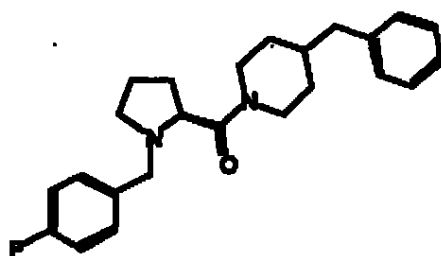


(4-Benzilpiperidin-1-il)-((2S)-1-fenetilpirrolidin-2-il)-metanona (compuesto 57).

Se agregaron 174 mg (0,56 mmol, 1,0 equivalente) de (4-benzil-piperidin-1-il)-(S)-pirrolidin-2-il-metanona, 0,085mL (0,62 mmol, 1,1 equivalente) de 2-bromoetil-benceno, y 270 mg (1,96 mmol, 3,5 equivalentes) de carbonato de potasio a 10 mL de acetonitrilo. La solución fue puesta bajo reflujo durante 12 horas, filtrada y evaporada. El residuo fue disuelto en DCM, lavado con bicarbonato de sodio saturado, y la capa acuosa fue extraída con DCM. Lavamos las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y luego fue secada sobre el sulfato de sodio. La solución entonces fue filtrada, y evaporada. El residuo fue purificado por cromatografía flash usando

un gradiente de DCM al 4% de MeOH en DCM. Las fracciones fueron evaporadas, suspendidas en 5mL Et₂O y disueltas por una adición gota a gota de HCL/Et₂O. El éter fue evaporado, el residuo sólido agitado en 10mL de dietil éter durante 30 minutos, decantado, y el baño de éter fue repetido. El sólido fue filtrado y secado bajo presión reducida para proporcionar 96 mg (42%) del compuesto 57 como una sal de HCL. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,0 (m, 2H); 1,7 (m, 3H); 1,9 (q, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,2 (m, 1H); 2,3 (t, 0,5H); 2,5 (t, 2,5H); 2,6 (m, 1H); 2,7 (t, 0,5H); 2,9 (t, 0,5H); 3,1 (m, 1H); 3,2 (m, 1H); 3,3-3,8 (m, 5H); 4,4 (t, 1H); 4,6 (dd, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,1-7,35 (m, 8H) ppm. MS m/z 377 (M+1).

Ejemplo 37

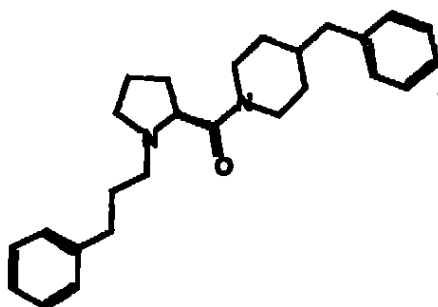


Hidrocloreuro (4-benzilpiperidin-1-il)-[(2S)-1-(4-fluorobenzil)-pirrolidin-2-il]-metanona (compuesto 58).

94

El compuesto 58 fue preparado como se describió anteriormente excepto sin calentar ni emplear bromuro de 4-fluorobenzilo en lugar de 2-bromoetil-benzeno, proporcionando 146 mg (70%) como la sal de HCL. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0,5-0,8 (m, 1,33H); 1,1 (m, 0,67H); 1,6-1,8 (m, 2H); 1,9 (m, 1H); 2,0 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,6 (m, 4H); 3,0 (q, 1H); 3,4 (m, 1H); 3,7 (dd, 1H); 3,8-4,1 (m, 2H); 4,3 (dd, 1H); 4,6 & 4,8 (dd, 1H); 4,7 (t, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,45 (m, 2H); 7,6 (m, 2H) ppm. MS m/z 381 (M+1).

Ejemplo 38



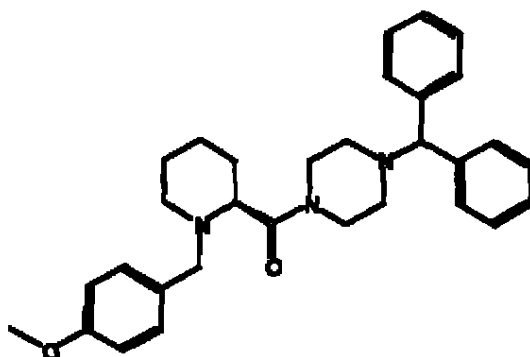
Hidrocloreuro de (4-benzilpiperidin-1-il)-[(2S) -1-(3-fenilpropil)-pirrolidin-2-il]-metanona (compuesto 59).

El compuesto 59 fue preparado como en ejemplo 37 anterior, excepto calentando solamente a 60°C durante 12

95

horas, y empleando bromuro 3-fenilpropilo en lugar de 2-bromoetilbenzeno, proporcionando 190 mg (89%) como la sal de HCL. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,0 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,9-2,3 (m, 5H); 2,4-2,2,7 (m, 6H); 2,9 (m, 1H); 3,1-3,25 (m, 2H); 3,3 (m, 1H); 3,6 (bs, 1H); 3,7 (bs, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,6 (bs, 1H); 7,0-7,3 (m, 10H) ppm. MS m/z 391 (M+1).

Ejemplo 39

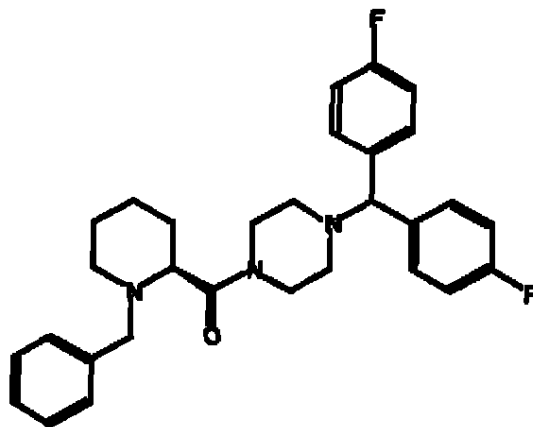


Dihidrocloruro de (4-benzidrilpiperazin-1-il)-[(2S)-1-(4-metoxibenzil)-piperidin-2-il]-metanona (compuesto 60).

El compuesto 60 fue preparado a partir de [4-(1,1-difenilmetil)-piperazin-1-il]-(2S)-piperidin-2-il-metanona y bromuro de 4-metoxibenzil como se describió

para el compuesto 21 en el ejemplo 9 para proporcionar 141 mg (55%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,2 (m, 4H); 7,71 (m, 6H); 7,63 (dd, 2H); 7,28 (dd, 2H); 5,95 (m, 1H), 4,95-4,32 (m, 3H), 4,28 (m, 2H); 4,12 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,6-3,1 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,76 (m, 1H) ppm. MS m/z 484,5 (M+1).

Ejemplo 40

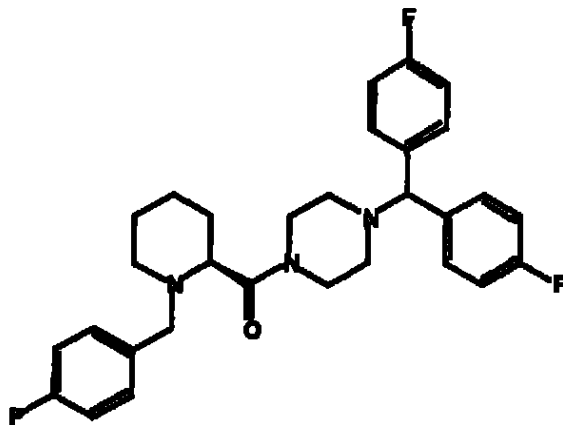


((2S)-1-benzilpiperidín-2-il)-(4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazina-1-il)-metanona (compuesto 61).

El compuesto 61 fue preparado a partir de {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-il}-(2S)-piperidín-

2-il-metanona y bromuro de benzilo como se describió para el compuesto 21 en el ejemplo 9 para proporcionar 448 mg (75%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,16 (m, 9H); 6,81 (m, 4H); 4,02 (s, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,46 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 2,73 (m, 1H); 2,14 (m, 4H); 1,8-1,04 (m, 6H) ppm. MS m/z 490,5 (M+1).

Ejemplo 41

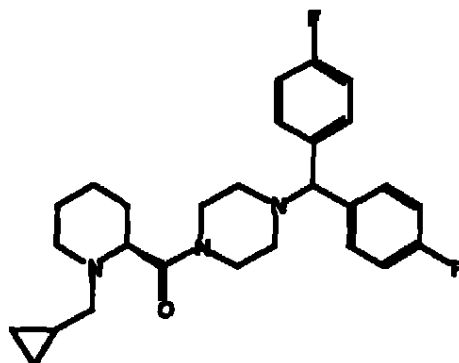


(4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazina-1-il)-
[(2S)-1-(4-fluorobenzil)-piperidin-2-il]-metanona
(compuesto 62).

El compuesto 62 fue preparado a partir de {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-il}-(2S)-piperidin-2-il-metanona y bromuro de 4-fluorobenzilo como se

describió para el compuesto 21 en el ejemplo 9 para proporcionar 510 mg (83%) como la sal de hidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,24 (m, 6H), 6,90 (m, 6H), 4,09 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,80-1,06 (m, 10H) ppm. MS m/z 508,5 (M+1).

Ejemplo 42



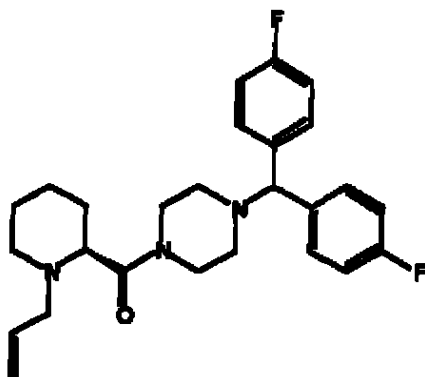
{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazina-1-il}-
((2S)-1-ciclopropilmetil-piperidin-2-il)-metanona
(compuesto 63).

El compuesto 63 fue preparado a partir de {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(2S)-piperidin-2-il-metanona y bromuro de ciclopropilmetilo como se describió para el compuesto 21 en el ejemplo 9 para

proporcionar 442 mg (79%) como la sal de dihidrocloruro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,28 (m, 4H), 6,90 (m, 4H), 4,12 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 1,75-1,05 (m, 10H), 0,84 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,02 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 43

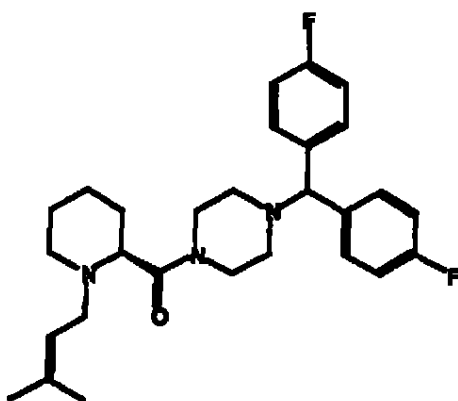


((2S)-1-allylpiperidin-2-yl)-(4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il)-metanona (Compuesto 64).

El compuesto 64 fue preparado a partir de (4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il)-(2S)-piperidin-2-il-metanona y bromuro de alilo como se describió para el compuesto 21 en el ejemplo 9 para proporcionar 355 mg (65%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500

MHz) δ 7,31 (m, 4H), 6,96 (m, 4H), 5,81 (m, 1H), 5,09 (d, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,84-1,34 (m, 6H), 1,22 (m, 1H) ppm. MS m/z 440,5 (M+1).

Ejemplo 44



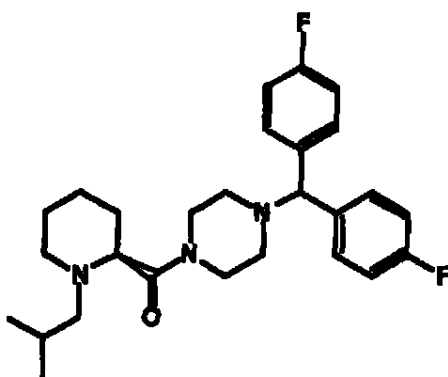
{4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il}-[(2S)-1-(3-metil-but-2-enil)-piperidin-2-il]-metanona
(Compuesto 65).

El compuesto 65 fue preparado a partir de {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(2S)-piperidin-2-il-metanona y bromuro de 3-metil-2-butenilo como se describió para el compuesto 21 del ejemplo 9 para proporcionar 290 mg (51%) como la sal de hidrocloreuro. ^1H

SD1

RMN (CDCL₃, 500 MHz): δ 7,50 (m, 4H), 7,13 (m, 4H), 5,38 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,88-3,60 (m, 3H), 3,54-2,98 (m, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,95-1,00 (m, 9H), 1,85 (s, 3H), 1,70 (s, 3H) ppm. MS m/z 468,5 (M+1).

Ejemplo 45



[4-[bis-(4-fluorofenil)metil]-piperazin-1-il]-((2S)-1-(2-metilpropil)-piperidin-2-il)-metanona (compuesto 66).

El compuesto 66 fue preparado similarmente al compuesto 21 (ejemplo 9) a partir de {4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il}-piperidin-2-il-metanona (500 mg, 1,06 mmol) y 1-bromo-2-metilpropano (164 mg, 1,22 mmol) para proporcionar 590 mg (46% de producto) después de cromatografía. ¹H RMN (CDCL₃, 500 MHz): δ 7,38-

102

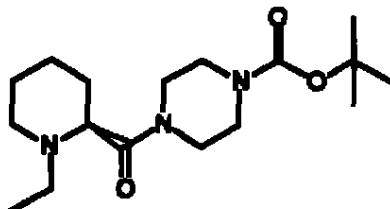
7,31, 4H m, 7,05-6,95, 4H m, 4,25-3,80, 2H m, 3,50-3,25 4H m, 3,20-2,75, 2H m, 2,42-2,25, 3H m, 2,25-1,70, 3H m, 1,62-1,40, 6H m, 1,38-1,00, 7H m ppm. MS: m/z 456,5 (M+1).

Ejemplo 46

Preparación de un intermedio clave para los compuestos sintetizados por el esquema 5.

Los compuestos escritos en los ejemplos 46-59 fueron preparados por el esquema 5.

Etapas A:

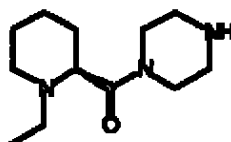


Tert-butil éster de ácido 4-((2S)-1-etilpiperidina-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto 67).

Ácido (2S)-1-etil-piperidina-2-carboxílico (2,54 g, 16,24 mmol) fue tomado dentro de 20 mL de diclorometano y

10,4 mL (30 mmol) de diisopropiletilamina. Cloruro de pivaloilo (2 mL, 16,24 mmol) fueron agregados a la solución gota a gota. Después de agitación a temperatura ambiente durante una hora, una solución de tert-butil éster de ácido de piperazina-1-carboxílico (2,76 g, 14,6 mmol) fue agregado gota a gota y la reacción fue agitada durante la noche. La reacción fue lavada con hidróxido de sodio al 1N, agua, y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrada y evaporada en vacío para proporcionar un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash (Si_2O) eluyendo con gradiente de diclorometano a metanol al 5% para proporcionar 4,7 g (98%) de 1 compuesto 67. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 4,08 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (m, 1H), 1,09 (m, 3H) ppm.

Etapa B.

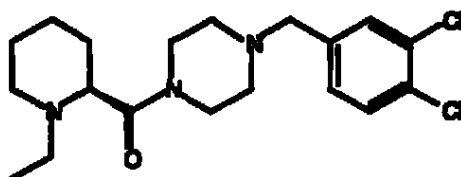


104

Dihidrocloruro de ((2S)-1-etilpiperidina-2-il)-
piperazin-1-il-metanona (compuesto 68)

Tert-butil éster de ácido 4-((2S)-1-etil-piperidina-
2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (3,1 g, 9,5 mmol)
fue disuelto en 50 ml EtOAc y frotado con HCl (g).
Después de agitación durante una hora, el precipitado
resultante fue filtrado, lavado con EtOAc, y secado en
vacío produciendo 1,19 g (55%) del compuesto 68. MS: m/z
(M+1) 299.

Ejemplo 47

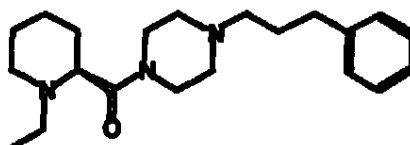


Dihidrocloruro de [4-(3,4-Diclorobenzil)-piperazina-
1-il]-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (compuesto
69).

Dihidrocloruro de ((S)-1-etil-piperidin-2-il)-piperazin-1-il-metanona (200 mg (0,70 mmol, 1 equivalente), 139 mg (0,70 mmol, 1,0 equivalente) de cloruro de 3,4-diclorobenzilo, y 340 mg (2,5 mmol, 3 equivalente) bicarbonato de potasio fueron suspendidos en 10 mL de acetonitrilo y agitados durante 60°C durante 5 horas. La reacción fue filtrada a través de celita y evaporada en vacío para proporcionar un aceite que fue disuelto en DCM, lavado con bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, y luego salmuera. La fase orgánica lavada fue entonces secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El residuo crudo resultante fue purificado por cromatografía flash usando un gradiente de DCM a 6% MeOH en DCM. El producto fue entonces disuelto en Et₂O y HCL/Et₂O fueron agregados gota a gota hasta que no se formó ningún precipitado. El precipitado fue removido por filtración y el filtrado fue liofilizado para proporcionar 35 mg (11%) del compuesto 69 como sal de dihidrocloruro. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,3 (t, 3H); 1,6 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 2,0 (dd, 2H); 2,2 (dd, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 3,5 (bs, 4,5H); 3,8 (d, 1H); 3,9 (bs, 3,5H); 4,4 (s, 2H); 4,5 (d, 1H); 7,5

(d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,75 (s, 1H) ppm. MS m/z 386 (M+1).

Ejemplo 48

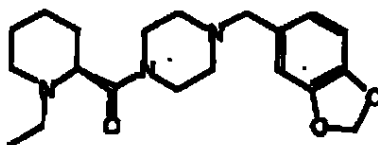


Dihidrocloruro de ((2)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(3-fenilpropil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 70).

El compuesto 70 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando (3-bromo-propil)-benceno en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo para proporcionar 102 mg (37%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,3 (t, 3H); 1,6 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 2,0 (dd, 2H); 2,1 (m, 3H); 2,7 (t, 2H); 2,8-3,3 (m, 8H); 3,7 (m, 4H); 4,2 (bs, 1H); 4,4 (d, 1H); 4,6 (bs, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,4 (m, 2H). MS m/z 417 (M+1).

Ejemplo 49

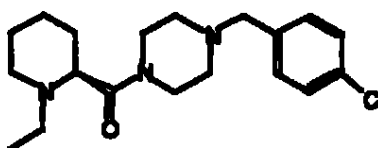
107



Dihidrocloruro de (4-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethylpiperazin-1-yl)-((2S)-1-etilpiperidin-2-yl)-metanona (Compuesto 71).

El compuesto 71 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando 5-clorometil-benzo[1,3]dioxol en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo para proporcionar 196 mg (68%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,4 (t, 3H); 1,7 (t, 1H); 1,9 (m, 2H); 2,1 (dd, 2H); 2,3 (d, 1H); 3,1 (m, 2,5H); 3,3 (m, 1,5H); 3,3-3,8 (m, 4H); 3,85 (d, 1,5H); 3,9-4,3 (m, 1,5H); 4,4 (s, 2H); 4,6 (m, 2H); 6,1-6,3 (3 s, 2H); 7,0-7,3 (m, 3H) ppm. MS m/z 360 (M+1).

Ejemplo 50

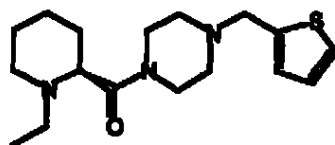


108

Dihidrocloruro de [4-(4-clorobenzil)-piperazina-1-il]-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (Compuesto 72).

El compuesto 72 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando 4-cloro-benzil-bromuro en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo para proporcionar 44 mg (16%) como la sal de dihidrocloruro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,3 (t, 3H); 1,6 (t, 1H); 1,8 (m, 2H); 2,0 (dd, 2H); 2,2 (dd, 2H); 3,1 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 3,5 (bs, 4,5 H); 3,8 (d, 1H); 3,9 (bs, 3,5H); 4,4 (s, 2H); 4,5 (d, 1H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H) ppm. MS m/z 423 (M+1).

Ejemplo 51

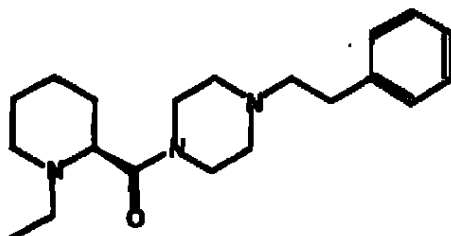


Dihidrocloruro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-tiofen-2-ilmetilpiperazin-1-il)-metanona (Compuesto 73).

El compuesto 73 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando 2-clorometil-tiofeno en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo. 2-clorometil-tiofeno fue

preparado como se describió en J. Janusz et al., J. Med. Chem., 41, pp. 3515-3529 (1998). Este proceso produjo 93 mg (50%) del compuesto 73. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1,2 (t, 3H); 1,5 (t, 1H); 1,6 (q, 2H); 1,8 (dd, 2H); 2,0 (d, 1H); 2,9 (m, 2H); 3,1 (bs, 4H); 3,4-3,7 (m, 4H); 4,1 (bs, 1H); 4,3 (d, 1H); 4,5 (s, 4H); 7,0 (dd, 1H); 7,2 (dd, 1H); 7,5 (d, 1H) ppm. MS m/z 317 (M+1).

Ejemplo 52



Dihidrocloruro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-(4-fenetilpiperazin-1-il)-metanona (Compuesto 74).

El compuesto 74 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando bromuro de fenetil en lugar de cloruro de 3,4-diclorobenzilo para proporcionar 158 mg (50%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 12,2 (br s, 1H); 9,7 (br s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,41 (m, 3H); 4,95 (m, 0,5H); 4,76 (m, 0,5H); 4,61 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 4,22 (m, 2H); 3,86 (m,

110

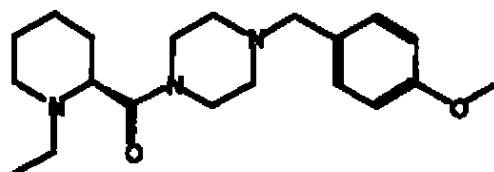
1H); 3,80 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,47 (m, 3H); 3,31-2,98 (m, 6H); 2,22 (m, 1H); 1,93 (m, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,38 (t, 3H) ppm. MS m/z 330,5 (M+1).

Ejemplo 53

((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-metocibenzil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 75).

El compuesto 75 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 empleando cloruro de 4-metoxibenzilo en lugar de cloruro de 3,4-diclorobenzilo para proporcionar 133 mg (47%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,16 (d, 2H); 6,8 (d, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,58 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,41 (s, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,33 (m, 4H); 2,14 (m, 1H); 1,9-1,4 (m, 6H); 11,2 (m, 2H); 0,98 (m, 3H) ppm. MS m/z 346,4 (M+1).

Ejemplo 54

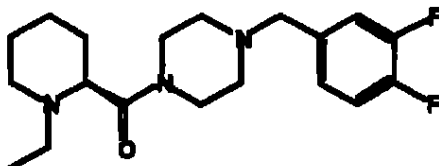


///

((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluorobenzil)-piperazin-1-il] metanona (Compuesto 76).

El compuesto 76 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 usando bromuro de 4-fluorobenzilo en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo para proporcionar 134 mg (49%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,2 (m, 2H); 6,96 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,41 (s, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,28 (m, 4H); 2,15 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 1,75-1,38 (m, 5H); 1,22 (m, 1H), 0,95 (m, 3H) ppm. MS m/z 334,4 (M+1).

Ejemplo 55



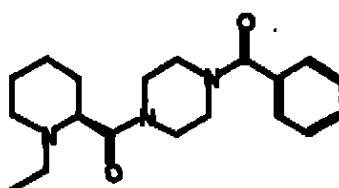
[4-(3,4-bifluorobenzil)-piperazin-1-il]-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (Compuesto 77).

El compuesto 77 fue preparado como se describió en el ejemplo 47 usando bromuro de 3,4-difluorobenzilo en lugar de cloruro de 3,4-dicloro-benzilo para proporcionar

112

185 mg (65%). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,28 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 3,52 (s, 2H); 3,18 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,45 (m, 4H); 2,25 (m, 1H); 1,94 (m, 1H); 1,88-1,55 (m, 5H); 1,34 (m, 1H); 1,08 (m, 3H) ppm. MS m/z 352,5 (M+1).

Ejemplo 56



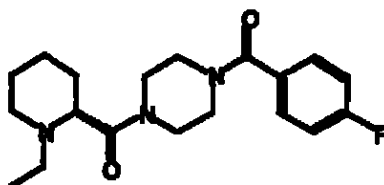
[4-((2S)-1-etilpiperidina-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil metanona (Compuesto 78).

Dihidrocloruro de ((2S)-1-etil-piperidin-2-il)-piperazin-1-il-metanona (221 mg, 0,74 mmoles) fue suspendido en 5 ml de DCM anhidroso. N,N-diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,6 mmol) fueron agregados a la solución seguido de la adición gota a gota de cloruro de benzoilo (0,095 ml, 0,81 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución fue diluida con 5 ml de diclorometano y lavada con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La

113

capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidrosos, filtrada y evaporada en vacío. El residuo crudo fue purificado por cromatografía flash (SiO₂) usando un gradiente de 100% de diclorometano a 6% de metanol en diclorometano para proporcionar 110 mg (45%) del compuesto 78. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,0 (t, 3H); 1,1-1,9 (m, 7H); 2,1 (bs, 1H); 2,7 (bs, 1H); 3,0 (bs, 2H); 3,2-3,9 (m, 7H); 4,1 (bs, 1H); 7,4 (m, 5H) ppm. MS m/z 330 (M+1).

Ejemplo 57



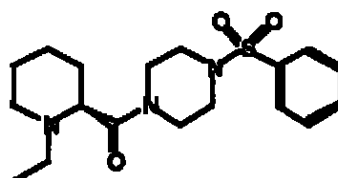
Hidrocloreuro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluorobenzoylo)-piperazin-1-il]metanona (Compuesto 79).

El compuesto 79 fue preparado como se describió en el ejemplo 56 usando cloruro de 4-fluorobenzoylo en lugar de cloruro de benzoylo para proporcionar 148 mg (54%) como al sal de hidrocloreuro. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,2 (t, 3H); 1,5 (m, 1H); 1,65 (amplio t, 2H); 1,85 (m, 2H);

114

2,1 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 3,1 (m, 1H); 3,5 (m, 4H); 3,7 (m, 5H); 4,3 (m, 1H); 7,1 (t, 2H); 7,4 (m, 2H) ppm. MS m/z 348 (M+1).

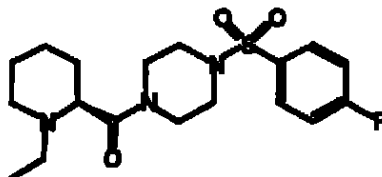
Ejemplo 58



Hidrocloreuro de (4-benzenosulfonilpiperazin-1-il)-((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-metanona (Compuesto 80).

El compuesto 80 fue preparado según se describió en el ejemplo 56 usando cloruro de bencenosulfonilo en lugar cloruro de 4-fluorobenzoilo para proporcionar 117 mg (45%) como la sal de HCl. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,85 (t, 3H); 1,1-1,2 (m, 1,5H); 1,4-1,55 (m, 2,5H); 1,6 (d, 1H); 1,7 (d, 1H); 1,8 (t, 1H); 2,0 (m, 1H); 2,4 (m, 1H); 2,9 (bs, 2H); 3,0 (d, 4H); 3,5-3,8 (amplio dd, 2H); 3,9 (bs, 1H); 4,1 (bs, 1H); 7,5 (t, 2H); 7,6 (t, 1H); 7,7 (d, 2H) ppm. MS m/z 366 (M+1).

MS

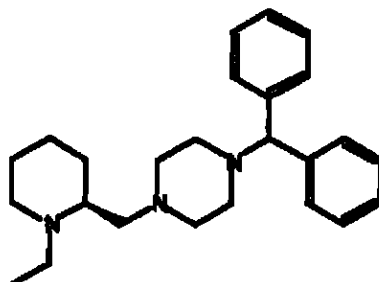
Ejemplo 59

Hidrocloruro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluorobencenosulfonil)-piperazin-1-il]-metanona
(Compuesto 81).

El compuesto 81 fue preparado según se describió en el ejemplo 56 usando cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo en lugar de cloruro de 4-fluorobenzoilo para proporcionar 181 mg (67%) como la sal de HCl. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 1,0 (t, 3H); 1,2-1,5 (m, 3H); 1,6 (d, 1H); 1,7-1,8 (m, 2H); 2,7 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 2,95 (m, 2H); 3,4-3,6 (m, 5H); 4,1 (m, 1H); 7,2 (t, 2H); 7,7 (m, 2H) ppm. MS m/z 384 (M+1).

Los compuestos descritos en los ejemplos 60-64 fueron preparados y son del esquema sintético ilustrado en el esquema 6.

116

Ejemplo 60

1-benzhidril-4-((2S)-1-etilpiperidin-2-ilmetil)-
piperazina (Compuesto 100).

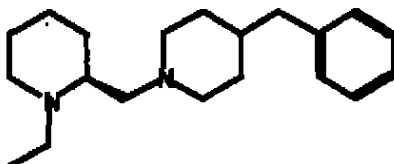
10 ml (10 mmoles) de un complejo de borano-tetrahidrofurano al 1M fue agregado a una solución de 150 mg (0,36 mmoles) de 1-[4((1,1-difenilmetil)piperazin-1-il)-1-((S)-1-etilpiperidin-2-il)metanona (Compuesto 1) en 10 ml de THF anhidroso a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 4 días y luego calmada con la adición gota a gota de metanol. La mezcla fue evaporada en vacío para dar un aceite viscoso claro. El producto crudo fue disuelto en 10 ml de HCl al 1N y 1 ml de acetona fue agregado y la solución fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue basificada con bicarbonato de sodio saturado y luego extraída con diclorometano (2x). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio anhidroso, filtrados y

117

evaporados para proporcionar un aceite claro que fue purificado por cromatografía flash (SiO_2) eluyendo con 100:5 de diclorometano/metanol para proporcionar 72 mg del compuesto titulado.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,31 (m, 4H); 7,18 (m, 4H); 7,11 (m, 2H); 4,10 (s, 1H); 3,15-2,60 (m, 5H); 2,58-2,08 (m, 10H); 1,8 (m, 2H); 1,72 (m, 3H); 1,29 (m, 1H); 1,13 (m, 3H) ppm. MS: m/z (M+1) 378,5.

Ejemplo 61



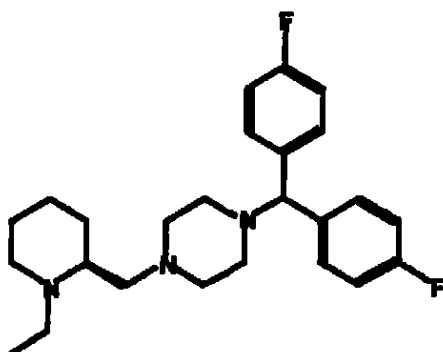
4-benzil-1-((2S)-1-etilpiperidin-2-ilmetil)-piperidina (Compuesto 101).

El compuesto 101 fue preparado por la reducción del compuesto 26 como se describió en el ejemplo 60 para proporcionar 141 mg. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ 7,45 (m, 2H); 7,36 (m, 3H); 4,23 (m, 3H); 3,99 (m, 1H); 3,88-3,68 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,53-3,22 (m, 2H); 3,10 (m, 2H);

118

2,64 (m, 3H); 2,44 (m, 0,5H); 2,22 (m, 0,5H); 2,07-1,61 (m, 9H); 1,43 (t, 3H) ppm MS m/z 301,5 (M+1).

Ejemplo 62



1-[bis-(4-fluorofenil)metil]-4-((2S)-1-etilpiperidin-2-ilmetil)-piperazina. (Compuesto 102).

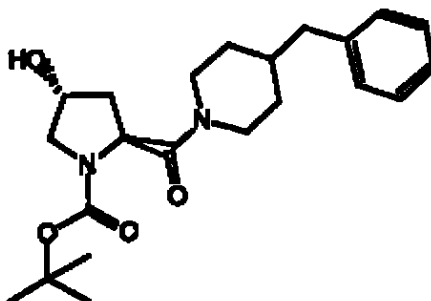
El compuesto 102 fue preparado por la reducción del compuesto 25 como se describió en el ejemplo 60 para proporcionar 369 mg. ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,72 (m, 4H); 7,12 (m, 4H); 5,48 (d, 1H); 3,63 (br s, 0,5H); 3,43 (m, 1H); 3,34 (m, 1,5H); 3,22-2,75 (m, 11H); 2,62 (m, 1H); 1,95 (m, 0,5H); 1,86 (m, 0,5H); 1,72-1,58 (m, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,25 (m, 3H) ppm. MS m/z (M+1) 414,6.

119

Ejemplo 63

Síntesis de (2S, 4R)-1-benzil-4-metoxipirrolidin-2-il)-(4-benzilpiperidin-1-il)metanona (Compuesto 153)

Etapa A.

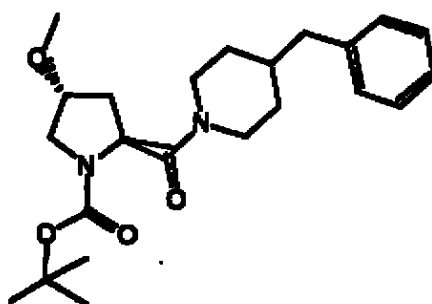


Tert butil éster de ácido (2S, 4R)-2-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 151).

A Boc-4-hidroxiprolina (5,0 g, 21,6 mmol) en 20 ml de diclorometano se agregó diisopropilcarbodiimida (3,0g, 23,9 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (3,2 g, 23,8 mmoles). Después de agitación durante una hora, se agregó 4-benzilpiperidin (4,2 g, 23,8 mmoles) y puro. La solución fue agitada durante 12 horas. La reacción fue

diluida con 50 ml de diclorometano y lavada con HCl al 1M, NaHCO₃ (saturado), salmuera, secado con (MgSO₄) y concentrado. El producto fue purificado por cromatografía flash para dar 6,67 g (80% de producción) como una espuma blanca. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,45-7,20 (m, 5H); 5,40 (s, 1H); 4,90-4,45 (m, 2H); 4,10-3,55 (m, 3H); 3,30-3,00 (m, 1H); 2,75-2,55 (m, 2H); 2,35-1,70 (m, 7H); 1,60 & 1,50 (s, s 9H (rotómeros)); 1,40-1,10 (m, 2H); ppm. MS: m/z 389,5 (M+1).

Etapas B.



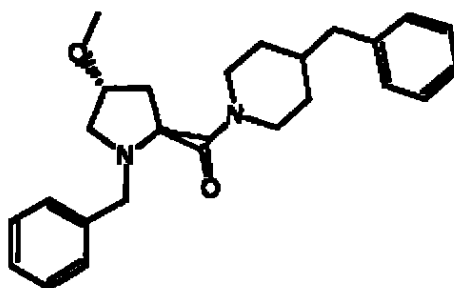
Tert-butyl éster de ácido (2S, 4R)-2-(4-benzilpiperdina-1-carbonil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxílico (Compuesto 152).

2-(4-benzilpiperdina-1-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carbox{ílico ácido tert-butiléster en THF

121

(5 ml). Fueron agregados gota a gota a hexano-NaH lavada (113 mg, 2,83 mmoles) suspendido en THF (5 ml). Después de agitar durante 0,5 horas, yoduro de metilo (402 mg, 2,83 mmoles) fueron agregados nítidos y la solución fue puesta bajo reflujo durante 4 horas. La reacción fue vertida en NaHCO_3 (saturado), extraída con acetato de etilo, lavada con salmuera, secada (MgSO_4) la cromatografía flash proporcionó 720 mg (70% de producción) de un aceite ámbar. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,20-6,90 (m, 5H); 4,90-4,45 (m, 2H); 4,15-3,50 (m, 3H); 3,35 & 3,31 (s,s, 3H (rotómeros)); 3,20-2,90 (m, 1H); 2,60-2,50 (m, 2H); 2,30-1,65 (m, 6H); 1,60 & 1,50 (s,s, 9H (rotómeros); 1,40-1,10 (m, 2H); ppm. MS m/z 403,5 (M+1).

Etapas C.



1226

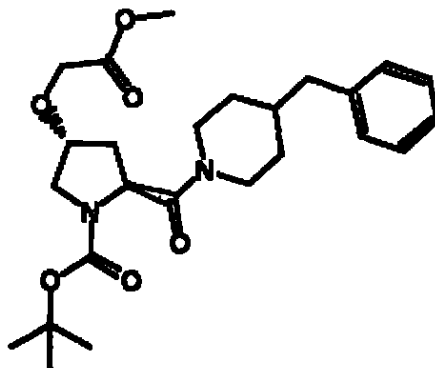
((2S, 4R)-1-benzil-4-metoxipirrolidin-2-il)-(4-benzilpiperidin-1-il)-metanona (Compuesto 153).

Tert-butiléster de ácido 2-(4-benzilpiperidin-1-carbonil)-4-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico (720 mg, 1,79 mmol) fue tratado con HCl (g) en acetato de etilo. Después de una hora la solución fue evaporada y usada sin purificación adicional. Se llevó a cabo alquilación como se describió anteriormente para (4-benzil-piperidin-1-il)-(4-metoxi-pirrolidin-2-il)-metanona y bromuro de benzilo (459 mg, 2,68 mmoles) para proporcionar 400 mg después de cromatografía flash. El compuesto final 153 fue convertido a sal de citrato. (592 mg, 57% de producción). ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,20-6,90 (m, 10H); 4,50-4,40 (d, 2H); 4,90-3,10 (m, 5H); 3,05 (s, 3H); 2,70-2,60 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 1H); 1,60-1,35 (m, 4H); 1,30-1,10 (m, 2H) ppm. MS: m/z 339,5 (M+1).

Ejemplo 64

Síntesis de metil éster de ácido [(2S, 4R)-1-benzil-5-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-iloxil]-acético (Compuesto 155).

Etapa A.

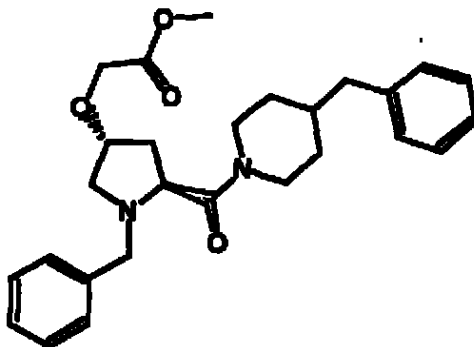


Tert-butil éster de ácido (2S. 4R)-2-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-4-metoxicarbonilmetoxipirrolidina-1-carboxílico (compuesto 154).

Este fue preparado por medio del procedimiento reportado para el ejemplo 63 (etapa B) en donde la reacción del compuesto 151 (1,0 g, 2,57 mmoles) y metilbromoacetato (488 mg, 5,14 mmoles) proporcionó 581 mg (49% de producto) del producto deseado. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,30 (m, 5H), 4,95-4,65 (m, 2H), 4,45-3,65 (m, 8H), 3,20-2,95 (m, 2H), 2,70-2,20 (m, 5H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,60-1,45 (s,s, 9H (rotómeros)), 1,45-1,15 (m, 2H) ppm. MS: m/z 461,5 (m+1).

124

Etapa B.



Metil éster de ácido [(2S, 4R)-1-benzil-5-(4-benzilpiperidina-1-carbonil)-pirrolidín-3-iloxil]-acético (compuesto 155).

El compuesto 155 fue preparado como se describió en el ejemplo 63, etapa C a partir de tert-butil éster de ácido 2-(4-benzil-piperidina-1-carbonil)-4-metoxycarbonilmetoxi-pirrolina-1-carboxílico (581 mg, 1,26 mmol) y bromuro de benzilo (324 mg, 1,89 mmol) para proporcionar 270 mg (48% de producto) luego de cromatografía flash. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40-6,95 (m, 10H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,10-3,65 (m, 5H), 3,70-3,20 (m, 5H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 4H), 1,20-1,00 (m, 3H) ppm. MS: m/z 451,5 (m+1).

Ejemplo 65Síntesis combinatorial de los compuestos a través del esquema 7

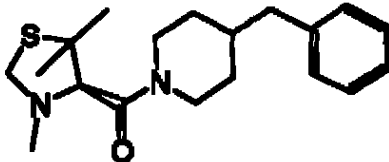
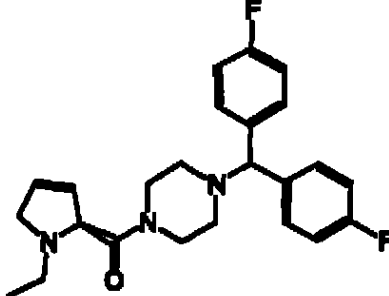
Los compuestos de su invención fueron también hechos a través del esquema sintético establecido en el esquema 7. El acoplamiento del ácido Boc-amino apropiado (150 μmol) con aminas (300 μmole) fue llevado a cabo usando una resina de poliestireno de N-ciclohexanocarboidiimida N'-propiloxilometilo (300 μmole) como se describió en el ejemplo 12. Las amidas amino protegidas de Boc resultantes fueron tratadas con una solución saturada de HCL en acetato de etilo (5 ml). Después de agitar durante tres horas, filtración y evaporación se produjo los productos puros como sales de cloruro de hidrogeno.

Los productos anteriores fueron tomados en metanol (1 mL) y transferidos a los pozos de bloque de reacción que contenían K_2CO_3 (en exceso) suspendido CH_3CN (5 mL). Las reacciones fueron con el haluro de alquilo apropiado (300 μmole) y el bloque de reacción fue agitado durante 24 horas a temperatura ambiente o a 50°C , dependiendo del

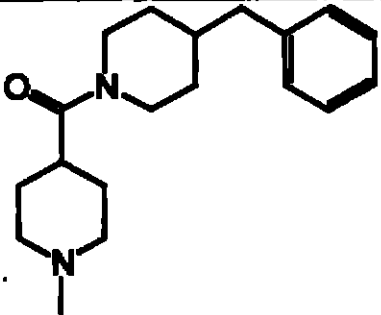
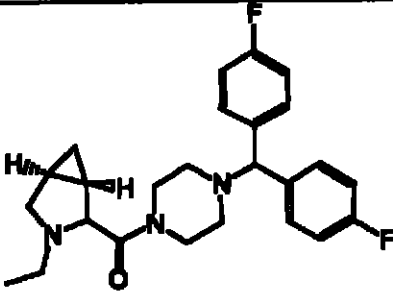
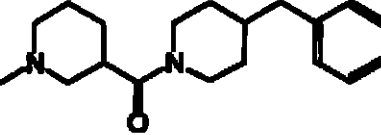
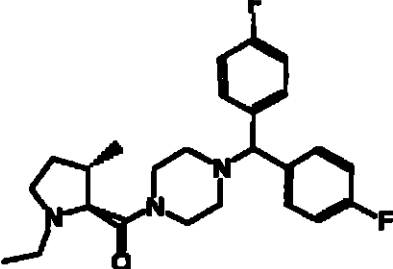
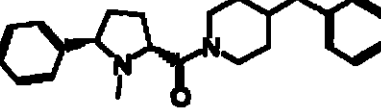
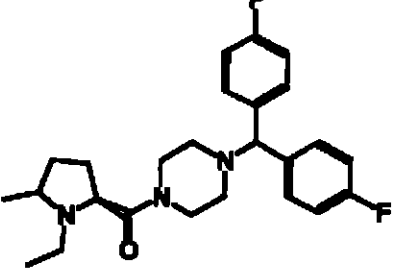
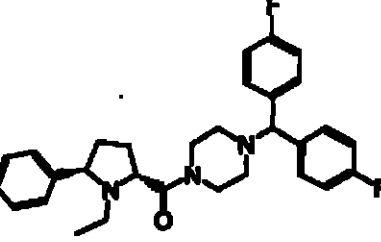
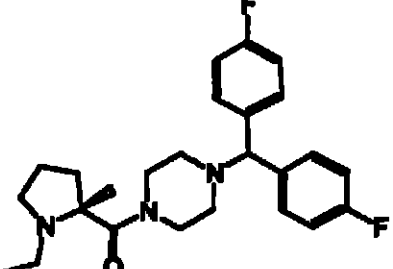
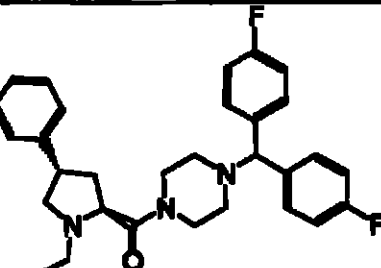
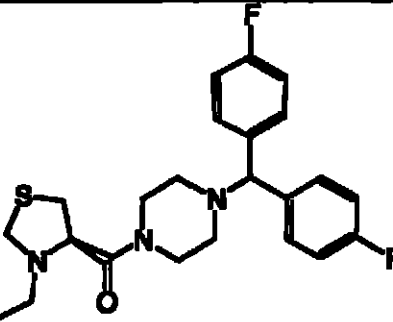
haluro alquilo. La filtración y evaporación dio sris compuestos crudos. La purificación fue llevada a cabo usando HPLC de fase inversa ($H_2O/CH_3CN/0,1\%TFA$) para proporcionar los productos deseados según se determinó por LC/MS.

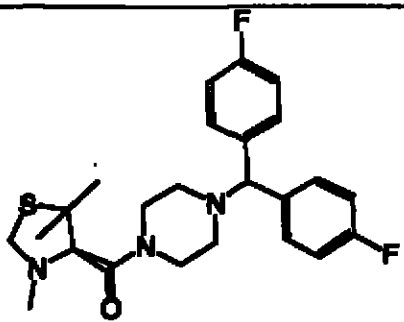
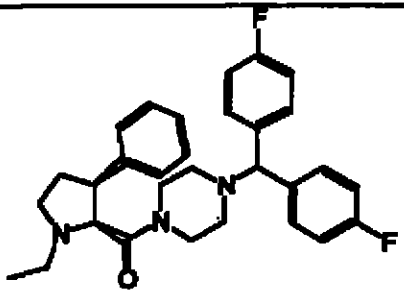
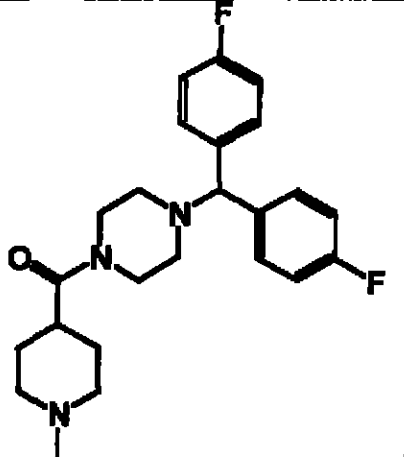
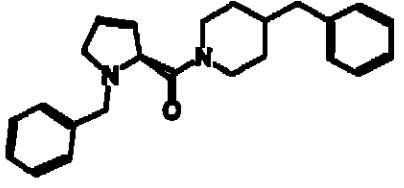
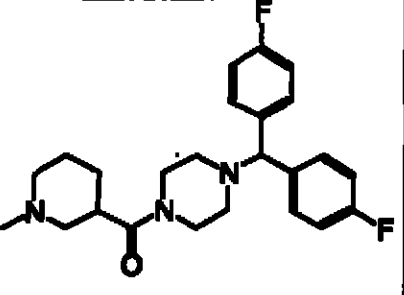
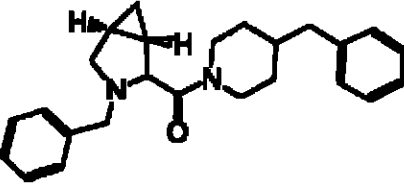
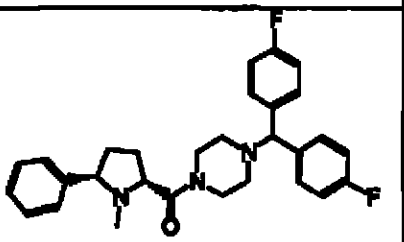
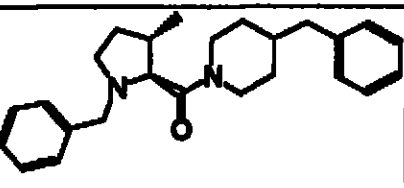
La tabla 2 establece los compuestos que fueron preparados por este método o por vía del esquema 3 (ver ejemplo 11) y sus valores de espectrometría de masa.

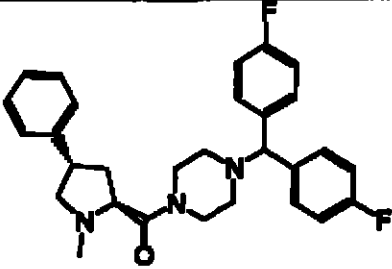
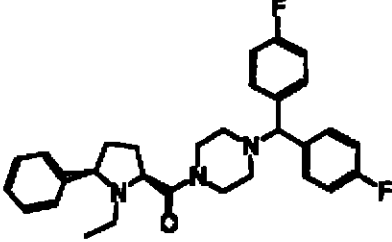
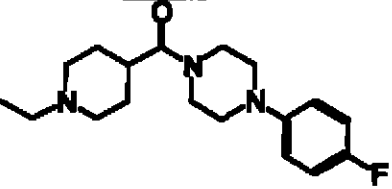
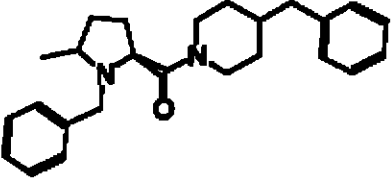
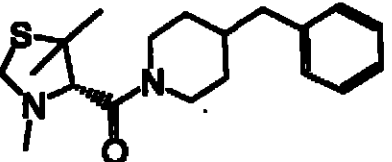
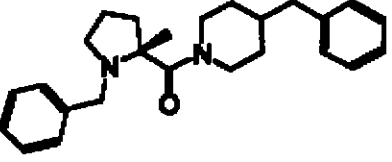
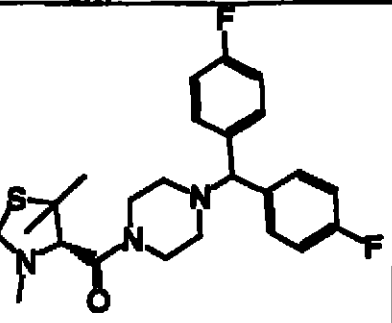
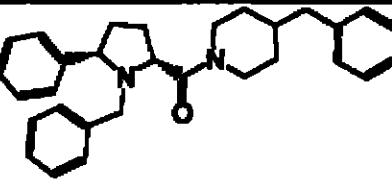
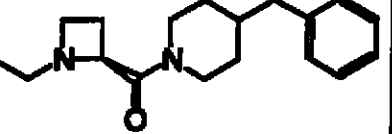
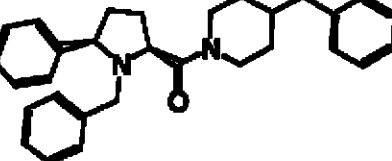
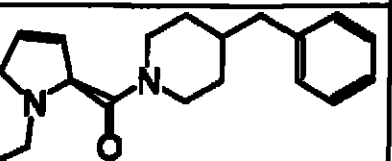
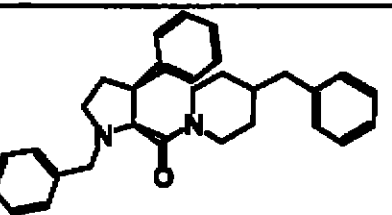
Tabla 2. Compuestos preparados por el esquema 3 (derivados de N-metil) esquema 7 (derivados de N-etilo o N-benzilo).

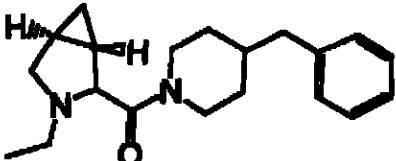
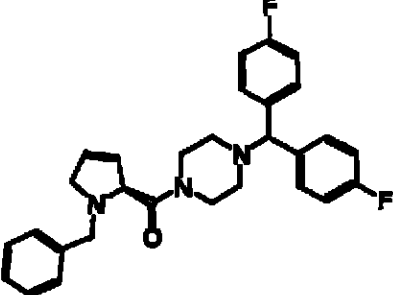
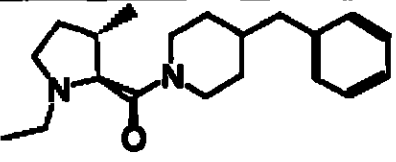
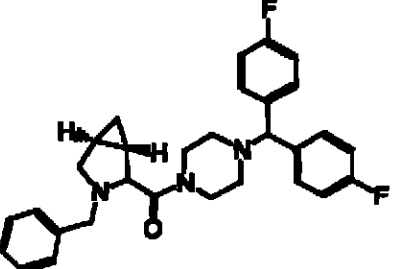
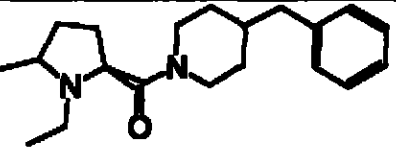
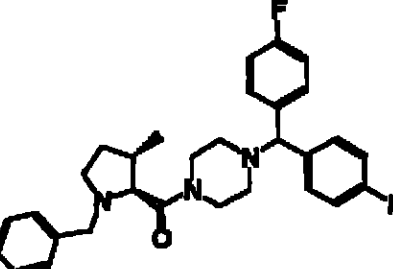
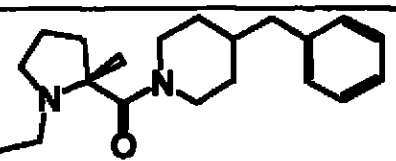
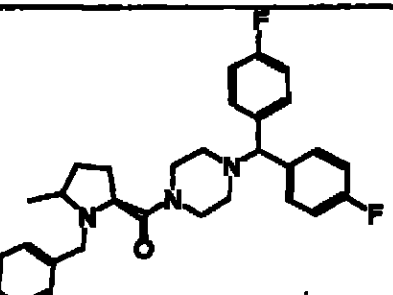
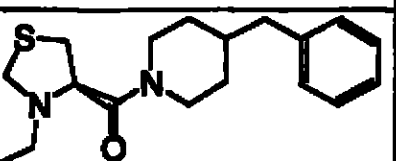
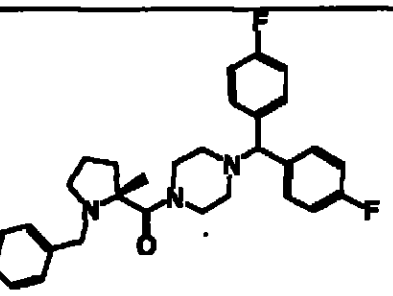
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
200		333.51	201		411.56

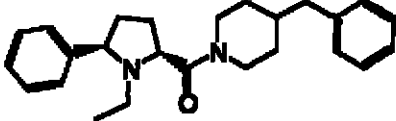
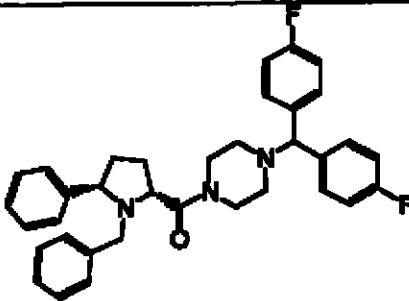
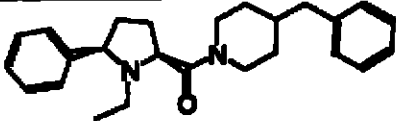
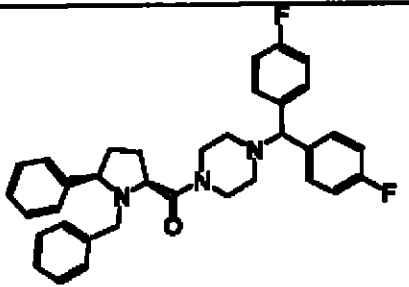
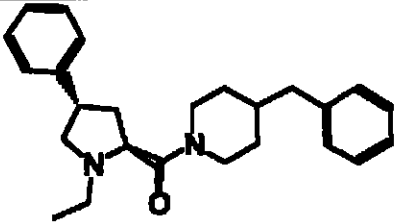
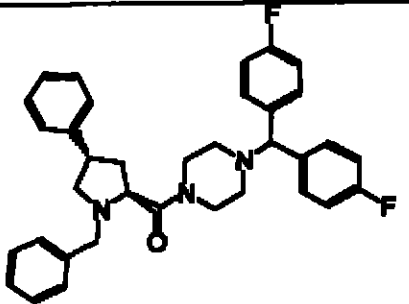
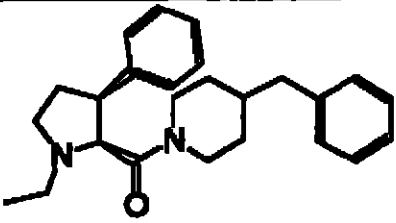
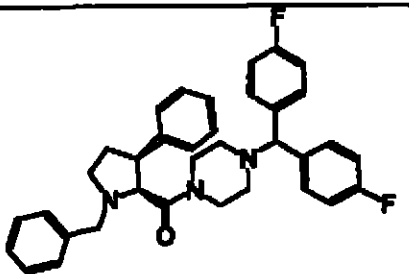
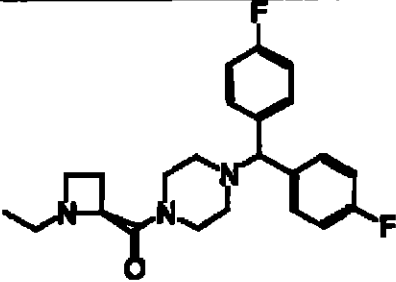
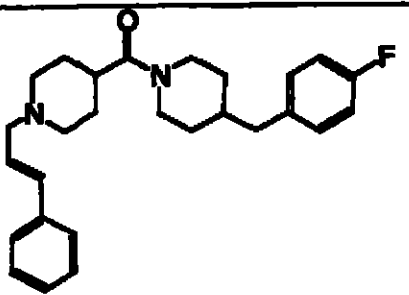
127

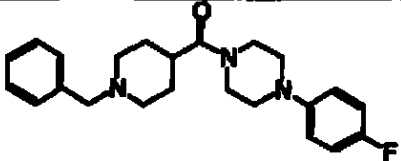
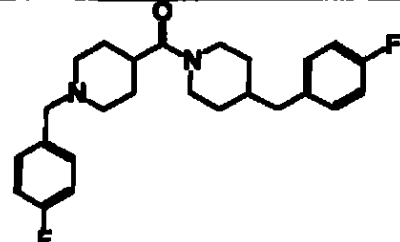
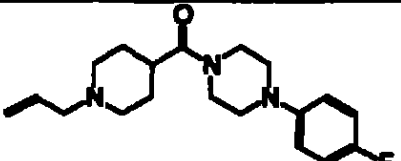
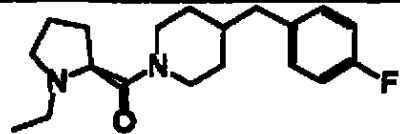
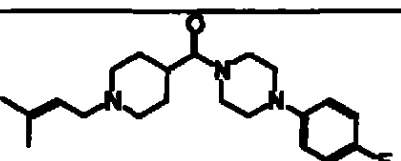
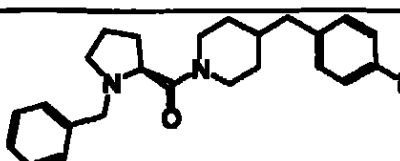
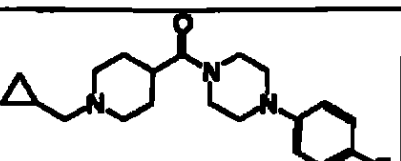
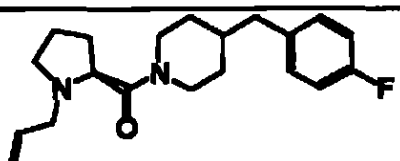
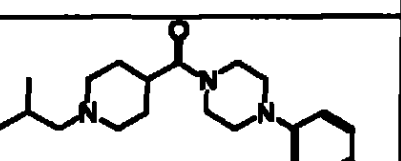
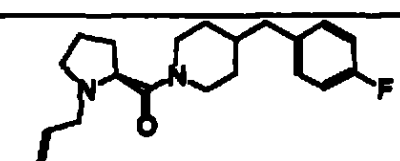
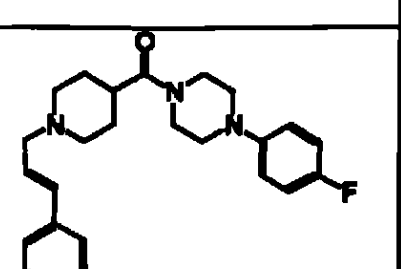
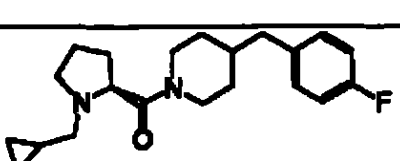
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
202		301.57	203		426.58
204		301.57	205		428.59
206		383.55	207		428.59
213		490.58	209		428.59
215		490.57	211		432.52

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
216		448.45	217		490.57
218		414.51	219		359.58
220		414.52	221		375.80
222		478.5	223		377.50

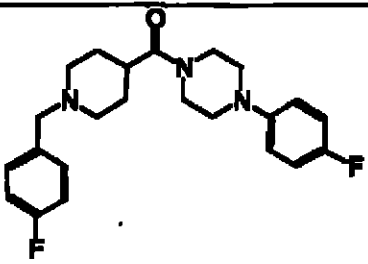
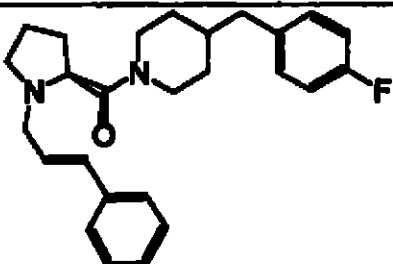
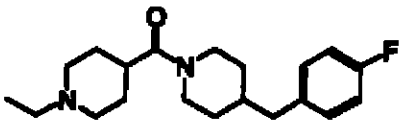
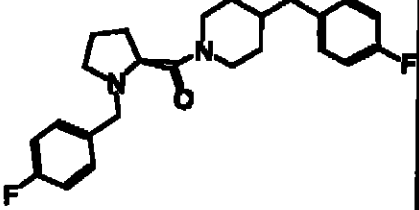
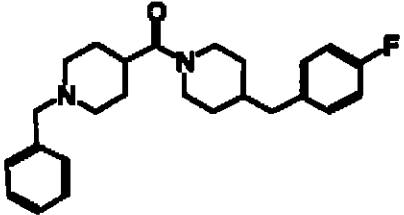
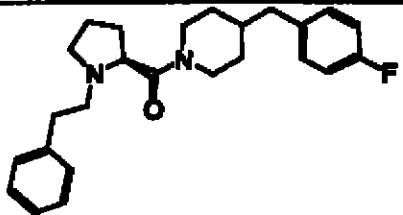
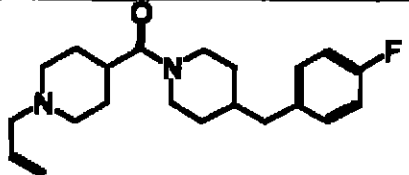
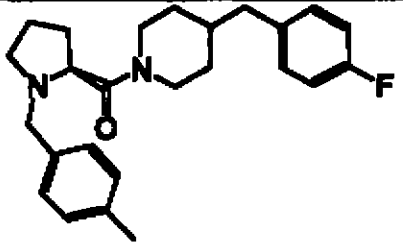
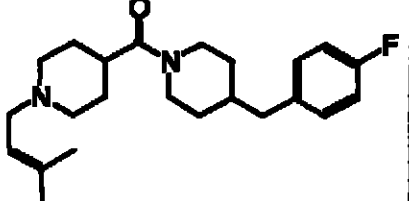
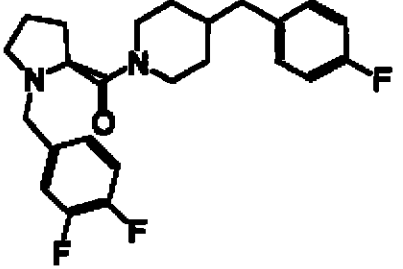
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
224		478.5	225		480.57
226		320.1	227		377.80
228		333.51	229		377.80
230		448.45	231		439.59
232		287.54	233		439.59
234		289.63	235		439.59

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
236		313.57	237		474.52
238		315.60	239		488.55
240		315.60	241		490.57
242		315.60	243		490.57
244		319.53	245		490.57

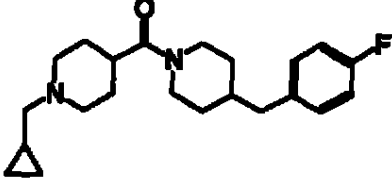
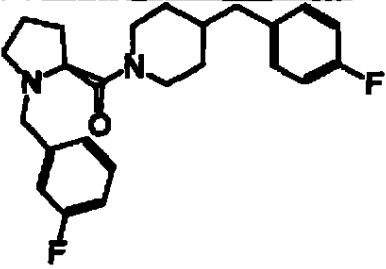
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
246		377.60	247		552.54
248		377.60	249		552.54
250		377.60	251		552.54
252		377.60	253		552.54
254		400.57	255		420.1

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
256		382.1	257		413.1
258		332.0	259		319.1
260		380.2	261		381.1
262		348.1	263		331.1
264		348.1	265		359.1
266		408.1	267		345.1

~~132~~
133

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
268		410.1	269		407.1
270		333.1	271		399.1
272		395.2	273		395.1
274		345.1	276		395.1
276		373.2	277		417.1

~~133~~
134

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
278		359.2	279		399.1

Ejemplo 66

Ensayo de neuroprotección

La región ventral mesencefálica fue disectada de unos embriones de rata Sprague-Dawley de 15 días (Harlan), disociados en una suspensión de célula única por una combinación de tripsinización y trituración (Constantini et al., Neurobiol Dis., pp. 97-106 (1998). Las células VM disociadas fueron depositadas en placas de 96 poses recubiertas poly-L-ornitinos a una densidad de 85,000 células/pozo en 100 uL de DMEN suplementado con 18% de suero de caballo inactivado al calor, 0,24% de glucosa, 2 nM de glutamina y 50 u/ml de

penicilina/estreptomicina y se incubaron en un incubador al 5% de CO₂. Después de un día deportivo (DIV1), el medio fue reemplazado con 100 µL de un medio definido (DMEN suplementado con 1x cocktail N2 (Gibco-BRL), 0,12% de glucosa 2mM de glutamina, y 50 unidades/mL de penicilina/estreptomicina) que contenía DMSO o varias concentraciones de los compuestos de esta invención. Sobre DIV5, un daño neuroexcitotóxico fue inducido por la adición de varias concentraciones de un agonista receptor de glutamato NMDA (100-400 µM). Los cultivos fueron incubados con la neurotoxina durante 20 horas y los efectos de los compuestos neurofilinos fueron logrados usando alta afinidad de ³H-dopamina de acuerdo con un procedimiento publicado por Park y Mytilíneou [Brain R., 599, pp. 83-97 (1992)].

La tabla enseguida muestra los resultados de este ensayo para varios compuestos de esta invención.

13/5
136

Tabla 3. Actividad del compuesto.

Compuesto #	EC ₅₀ (nM)	Compuesto #	EC ₅₀ (nM)
1	A	20	A
2	C	21	A
4	C	24	C
7	A	25	B
8	C	26	A
11	C	27	C
15	A	28	A
16	B	29	B
17	B	30	A
31	B	35	B
36	C	37	C
38	C	39	A
40	C	41	A
42	A	43	B
44	A	45	B
46	C	47	A
48	A	49	A
50	B	51	C
52	A	53	B
55	B	57	B
58	A	59	B
60	A	61	B
62	B	63	C
64	C	65	A
66	C	69	A
70	B	71	C
72	C	73	C
74	C	75	C
76	B	77	B
78	C	79	B
80	C	81	C
84	A	85	A
86	A	87	C
88	B	89	B
90	A	100	A
101	A	102	A
103	A	153	C
155	C	200	B
201	C	202	B

132
~~126~~

203	B	204	B
205	A	206	A
207	B	209	B
211	C	213	C
215	C	216	C
217	C	218	B
219	B	220	C
221	A	222	C
223	A	224	C
225	A	226	B
227	B	228	C
229	C	230	C
231	B	232	B
233	B	234	C
235	C	236	B
237	C	238	A
239	C	240	A
241	C	242	A
243	C	244	C
245	B	246	A
247	C	248	B
249	C	250	C
251	C	252	C
253	C	254	B
255	A	256	B
257	B	258	B
259	B	260	A
261	A	262	A
263	A	264	B
265	A	266	B
267	A	268	A
269	B	270	B
271	A	272	B
273	A	274	C
275	A	276	A
277	A	278	A
279	A		

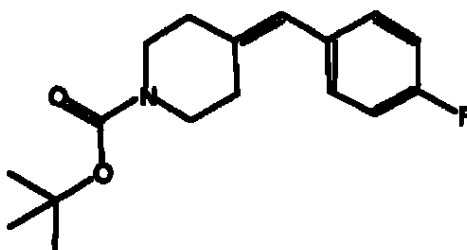
~~138~~

En la tabla anterior, "A" designa un EC_{50} de menos de 100 nM; "B" designa un EC_{50} entre 100 y 500 nM; y "C" designa un EC_{50} mayor que 500 nM. Todos los compuestos ensayados arriba tenían unos valores EC_{50} de menos de 1250 nM. Se espera que todos los compuestos de esta invención mostraran actividad dectetable en este ensayo.

Ejemplo 67

Preparación de hidrocloreuro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il)-[4-(4-fluoro benzilideno)piperidin-1-il] metanona (compuesto 84)

Etapas A.

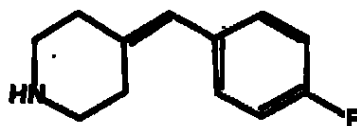


Tert-butil éster de ácido 4-(4-fluorobenzilideno)piperidina-1-carboxílico (compuesto 82).

~~138~~

Cloruro de 4-fluorobenzilo trifenilfosfonio (54,2g, 133,2 mmol) fue suspendido en 400 ml de THF anhidroso. Hidruro de sodio (60% en dispersión en aceite mineral; 5,35g, 133,2 mmol) fueron agregados a la suspensión y agitados a temperatura ambiente durante tres horas. Una solución de tert-butil 4-oxo-1-piperidinecarboxilato 925g, 125,5 mmol) en 150 mL de THF anhidroso se agregaron gota a gota durante una hora. La reacción fue calentada hasta el reflujo durante ocho horas y luego enfriada a temperatura ambiente, filtrada, y el filtrado evaporado en vacío para producir el producto crudo como un aceite viscoso amarillo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (SiO_2) eluido con un gradiente de hexano-acetato de etilo (7:3). Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas para producir 25,83 g (70% de producto) del compuesto 82 como un sólido cristalino blanco.

Etapas B.

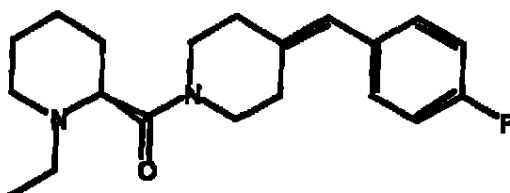


110

Hidrocioruro de 4-(4-fluorobenzilideno)piperidina
(compuesto 83).

Tert-butil éster de ácido 4-(4-fluorobenzilideno)piperidina-1-carboxílico (compuesto 82; 695 mg, 2,38 mmol) fue disuelto en 25 mL de acetato de etilo y gas HCL anhidroso fue hecho burbujear dentro de la solución a temperatura ambiente hasta calentamiento. La reacción fue agitada durante una hora, luego evaporada en vacío para producir 521 mg (96% de producto) del producto deseado como un sólido cristalino blanco.

Etapa C.



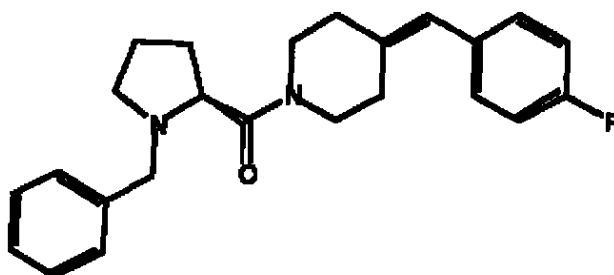
Hidrocioruro de ((2S)-1-etilpiperidin-2-il) - [4-(4-fluorobenzilideno)piperidin-1-il]-metanona (compuesto 84).

El compuesto 84 fue preparado a partir de ácido (2S)-1-etilpiperidin-2-il carboxílico y hidrocioruro de

4-(4-fluorobenzilideno)piperidina (compuesto 83) como se describió en el ejemplo 1 para producir 234 mg (70%) como la sal de hidrocloreuro.

^1H RMN (CD_3OD , 500 Mhz) δ 7,23 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,84 (m, 0,5H), 3,72 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,55 (m, 0,5H), 3,23 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,38 (t, 3H). MS m/z 331,04 (M+1).

Ejemplo 68



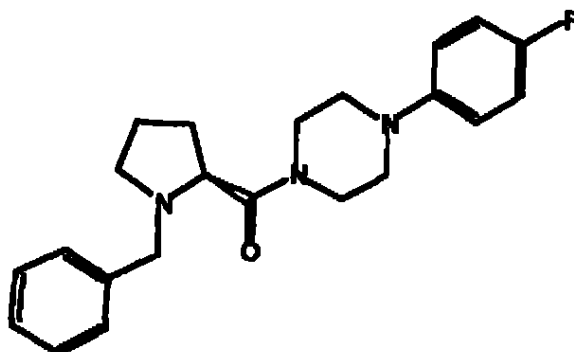
Hidrocloreuro de ((2S)-1-benzilpirrolidina-2-il)-[4-(4-fluorobenzilideno)piperidin-1-il] metanona (compuesto 85).

El compuesto 85 fue preparado a partir ácido (2S)-1-benzil-pirrolidina-2-il carboxílico y hidrocloreuro de 4-

(4-fluorobenzil-ideno) piperidina (compuesto 83) como se describió en ejemplo 1 para producir 310 mg (79%) como la sal de hidrocioruro.

^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7,57 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,71 (m, 1,5H), 3,62 (m, 0,5H), 3,48-3,21 (m, 3,5H), 2,65 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,42-2,22 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). MS m/z 379,12 (M+1).

Ejemplo 69



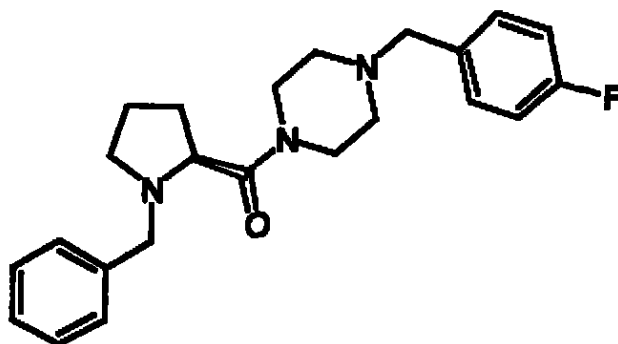
Hidrocioruro de ((2S)-1-benzilpirrolidin-2-il)-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il] metanona (compuesto 86).

El compuesto 86 fue preparado a partir de ácido (2S)-1-benzilpirrolidin-2-il carboxílico y 4-(4-fluoro-

fenil)piperazina como se describió en el ejemplo para producir 620 mg (2%) como la sal de dihidrocloruro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,34 (m, 5H), 7,02 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,96-3,68 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,26-2,95 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,92 (m, 3H). MS m/z 368,3 (M+1).

Ejemplo 70



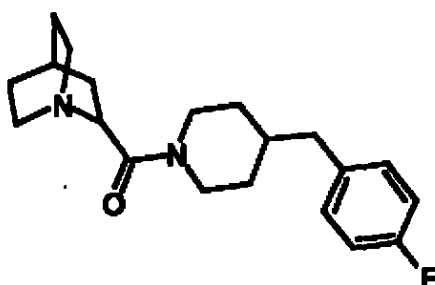
((2S)-1-benzil-pirrolidin-2-il)-[4-(4-fluoro-benzil)-piperazin-1-il] metanona (compuesto 87).

El compuesto 87 fue preparado a partir de ácido (2S)-1-benzilpirrolidin-2-il carboxílico y 4-(4-fluorobenzil)piperazina como se describió en el ejemplo 1 para producir 210 mg (36% de producto) como la sal de dihidrocloruro.

14X

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,25 (m, 7H), 6,95 (m, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,65-3,49 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 2,13 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,72 (m, 1H). MS m/z 382,16 (M+1).

Ejemplo 71



Hidrocloruro de (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-2-il)-[4-(4-fluoro-benzil)-piperidin-1-il]metanona (compuesto 88).

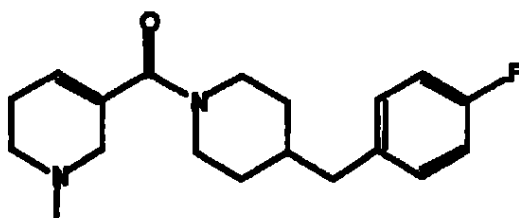
El compuesto 88 fue preparado a partir de ácido 1-azabicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico y 4-(4-fluorobenzil)piperidina según se describió en el ejemplo 1 para producir 30 mg (19%) como la sal de hidrocloreuro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,09 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,25

145

(m, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,80-1,55 (m, 7H), 1,39 (m, 1H), 1,15 (m, 2H). MS m/z 331,08 (M+1).

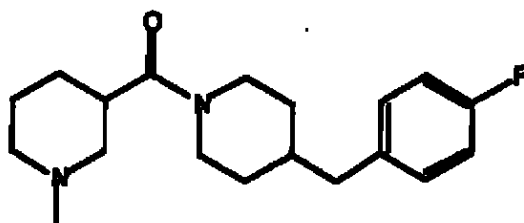
Ejemplo 72



Hidrocloruro de [4-(4-fluórobencil)piperidin-1-il]-
(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il) metanona
(compuesto 89).

El compuesto 89 fue preparado de hidrocloruro de arecaidina y 4-(4-fluorobencil)piperidina como se describió en el ejemplo 33 para producir 1,26 g (91%) como la sal de hidrocloruro.

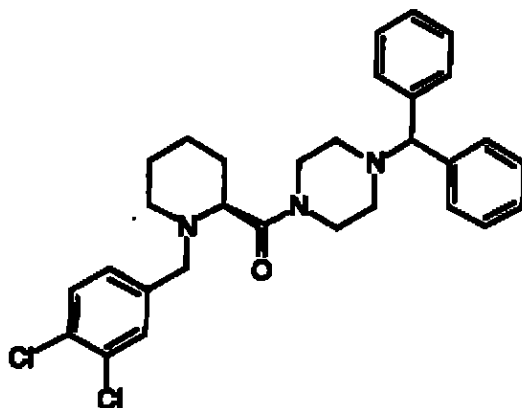
^1H RMN (CD_3OD , 500 Mhz) δ 7,08 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,47 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,06 (m, 2H). MS m/z 317,2 (M+1).

Ejemplo 73

Hidrocloreuro de [4-(4-fluorobenzil)piperidin-1-il]-(1-metilpiperidin-3-il)metanona (compuesto 90).

EL compuesto 89 (200 mg) fue disuelto en 10 mL de etanol. A la solución se agregaron 50 mg de 10% de paladio sobre carbón y el frasco fue cargado con una atmosfera de hidrógeno (1 atm). Después de tres horas, la reacción fue filtrada a través de celita y evaporada para producir el compuesto 90 como un aceite viscoso claro que fue convertir a la sal de hidrocloreuro (132 mg).

^1H RMN (CD_3OD , 500 Mhz) δ 7,07 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,43 (d, 0,5H), 4,38 (d, 0,5H), 3,88 (d, 0,5H), 3,76 (d, 0,5H), 3,50-3,22 (m, 3H), 3,18 (s, 0,5H), 3,10 (m, 0,5H), 2,98 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,94-1,34 (m, 7H), 1,3-0,92 (m, 3H). MS m/z 319,3 (M+1).

Ejemplo 74

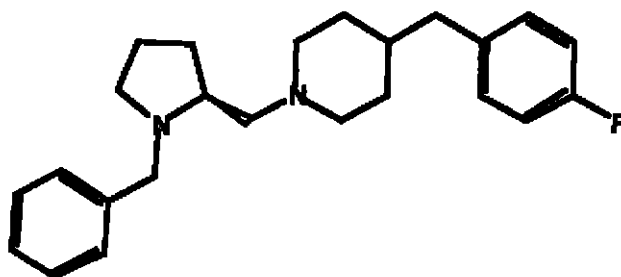
Dihidrocloruro de (4-benzidril-piperazin-1-il)-
[(2S)-1-(3,4-diclorobenzil)-piperidin-2-il] metanona
(compuesto 91).

El compuesto 91 fue preparado a partir de dihidrocloruro de 1-[4-(1,1-difenilmetil)piperazin-1-il]-(2S)-piperidin-2-il metanona y cloruro de 3,4-diclorobenzil como se describió para el compuesto 21 en ejemplo 9 para proporcionar 56 mg (56%) como la sal de dihidrocloruro.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 Mhz) δ 7,48-7,25 (m, 10H), 7,21 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,38 (s, 4H), 1,98

(s, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,51 (s, 2H), 1,29 (s, 2H). MS m/z 523,01 (M+1).

Ejemplo 75

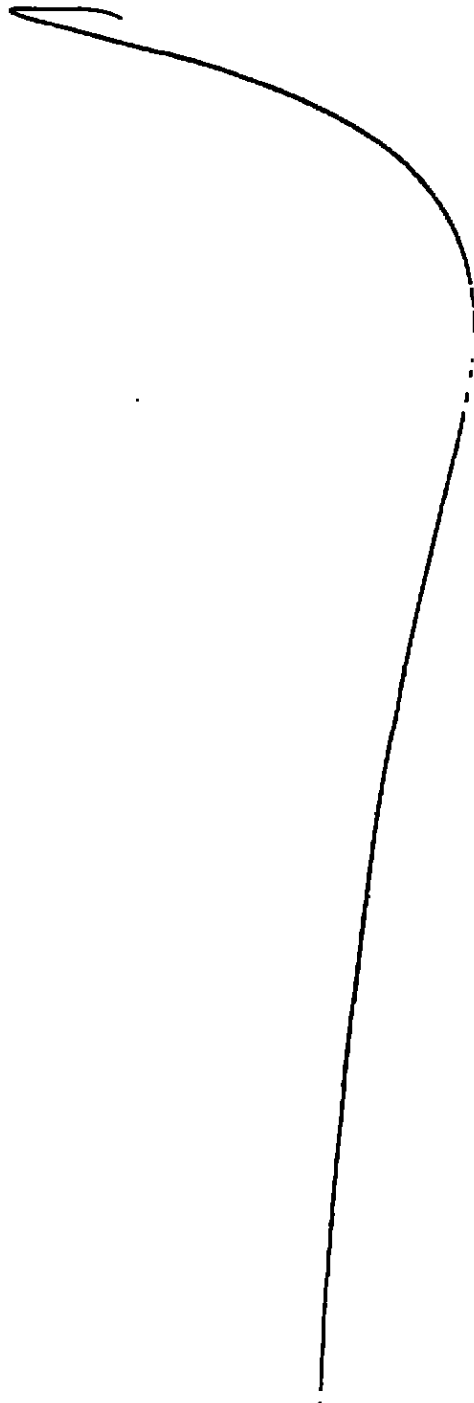


Dihidrocloruro de 1-((2S)-1-benzilpirrolidin-2-ilmetil)-4-(4-fluorobenzil)piperidina (compuesto 103).

El compuesto 103 fue preparado por la reducción del compuesto 49 como se describió en el ejemplo 60 para producir 241 mg (89%) del compuesto titulado como la sal de dihidrocloruro.

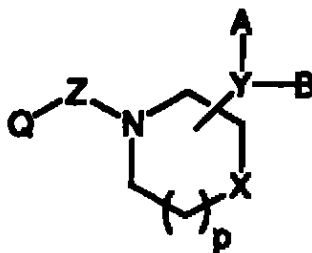
^1H RMN (CDCl_3 , 500 Mhz) δ 7,38-7,30 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 4,3 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,97 (br s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,52 (d, 2H), 2,37 (br s, 1H), 2,18 (br s, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,85-1,55 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,32 (m, 2H). MS m/z 367,4 (M+1).

Aunque se ha descrito un número de modalidades de esta invención es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden ser alterados para suministrar otras modalidades que pueden utilizar los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se podrá apreciar que el alcance de esta invención debe ser definido por las reivindicaciones adjuntas en vez de las modalidades específicas que han sido representadas como manera de ejemplo.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



, en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

- a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;
- b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;
- c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;

d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S (O) o S(O)₂;

e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;

f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar- sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenilo o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; y

g. Q no es un indol o una porción piroglutámica, en donde

Cada R¹ es independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo Ar-

sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo cicloalquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH₂ de dichas cadenas de alquilo, alquenilo, o alquinilo, en R₁ son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R¹ está unido al nitrógeno, el grupo CH₂ del R¹ unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azulenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidínilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritianoilo,

indolisínilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisínilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, eftalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridínilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 hétéroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquenilo (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-

(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenilo C_2-C_6 -recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenilo C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenilo C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R^3 y R^4 son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

Cada R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-

recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R₂);

Z es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{CH}_2-$

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; o uno de A o B está ausente; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C₁-C₄ recto o un alquenilo C₂-C₄ recto para crear una porción bicíclica.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde Q se selecciona a partir de un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros parcialmente insaturados o completamente saturados contienen

un átomo de anillo de nitrógeno único y cuatro a cinco átomos de anillo de carbono, en donde dicho anillo está opcionalmente fundido a un anillo de tres miembros.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q se selecciona a partir de piperidín o pirrolidíil opcionalmente sustituido en uno de los carbonos del anillo con fenilo, metilo o hidroxilo; o 3-azabicyclo [3-1-0]hexilo-
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona a partir de alquilo recto con 1 a 6 átomos de carbono, alquilo-Ar recto (C₁-C₆), alquilo recto (C₁-C₆)-cicloalquilo, alqueno recto o ramificado (C₃-C₆), o alqueno recto o ramificado (C₃-C₆)-Ar.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R¹ se selecciona a partir de metilo, etilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-metilfenil, -CH₂-metoxifenilo, -CH₂-fluorofenilo, -CH₂-difluorofenilo, -CH₂-CH₂-fenilo, -CH₂-

157

ciclopropilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{fenilo}$.

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde:

p es 0 o 1; y

x es C o N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{CH}<$, o $=\text{CH}<$.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de A o B es seleccionado a partir de fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido y el otro A o B se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o está ausente.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde uno de A o B está ausente o se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, o difluorofenilo y el otro de A o B se selecciona a

partir de fenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, o difluorofenilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos 1, 7, 15, 20, 21, 26, 28, 30, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 58, 60, 65, 69, 84, 85, 86, 90, 100, 101, 102, 103, 205, 206, 221, 223, 225, 238, 240, 242, 246, 255, 260, 261, 262, 263, 265, 267, 268, 271, 273, 275, 276, 277, 278, o 279.

11. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento del nervio o impedir la neurodegeneración; y un portador farmacéuticamente aceptable.

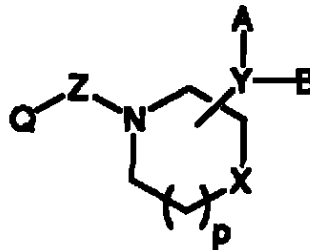
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, adicionalmente comprende un factor neurotrófico.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho factor neurotrófico se selecciona a partir del factor de crecimiento de nervio (NGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrófico derivado de línea de célula glial (GDNF), neurotrofin-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.

16. Un método para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal en un paciente o en una célula de nervio ex vivo que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o a dicha célula una cantidad de un compuesto suficiente para promover la reparación neuronal o para impedir el daño neuronal, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



, en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;

- b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;
- c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;
- d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S (O) o S(O)₂;
- e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;
- f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar- sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenilo o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; en donde

Cada R^1 es independientemente seleccionado de alquilo (C_1-C_{10})-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido- (C_1-C_{10}) -recto o ramificado, alquenilo o alquilo (C_2-C_{10})-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo Ar-sustituido- (C_2-C_{10}) -recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH_2 de dichas cadenas de alquilo, alquenilo, o alquinilo, en R_1 son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $N(R^2)$, en donde cuando R^1 está unido al nitrógeno, el grupo CH_2 del R^1 unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con $C(O)$;

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azulenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo,

pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritiano, indolisinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, eptalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 hétéroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alqueno (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alqueno (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alqueno

(C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R³ y R⁴ son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

Cada R² es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado;

X se selecciona de C(R²)₂, N(R²), N, O, S, S(O), o S(O)₂;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenoilo o alquiniilo (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alquenoilo o alquiniilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R₂);

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C_1-C_4 recto o un alquenoilo C_2-C_4 recto para crear una porción bicíclica.

17. Un método para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal en un paciente o en una célula de nervio ex vivo, célula glial, célula de cromafina o célula o vástago comprende la etapa

de administrar a dicho paciente o a dicha célula un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en una cantidad suficiente para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un factor neurotrópico sea como parte de una dosificación múltiple desde junto con dicho compuesto o como una forma de dosificación separada.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un factor neurotrópico sea como parte de una dosificación múltiple de junto con el dicho compuesto o como una forma de dosificación separada.

20. El método de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, en donde dicho factor neurotrópico es seleccionado del factor de crecimiento del nervio (MGF), factor de crecimiento similar a insulina

(IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrópico derivado de la línea de célula glial (GDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

21. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada vulgar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros

desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

22.El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada vulgar

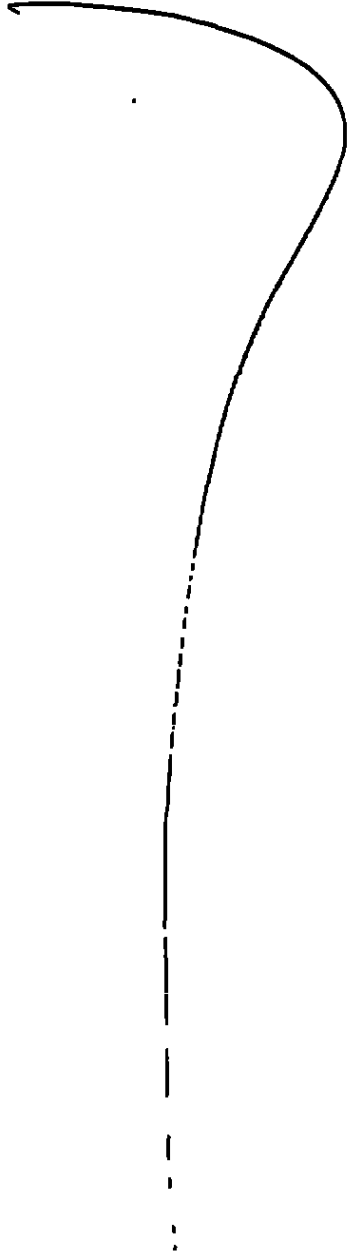
progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

23.El método de acuerdo con la reivindicación 18 o 19, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, neuropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por

medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada vulgar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e

isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.



RESUMEN

La presente invención que se relaciona con derivados de piperazina y de piperidina, que son especialmente útiles para tratar o impedir daños neuronales, particularmente daños asociados con enfermedades neurológicas. Estos compuestos también son útiles para estimular el crecimiento del nervio. La invención también suministra composiciones que comprenden compuestos de la presente invención y métodos de utilización para aquellas composiciones para tratar o impedir el daño neuronal o para estimular el crecimiento del nervio.

Bernarda R. de Martinez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 553 Minjusticia 1981

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANSAPE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE
TERIDO A LA VISTA

31 ENE 2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



Consulado de Colombia
BOSTON, MASSACHUSETTS

175

AUG. 26 1993

F6/2-Numero 1170

Fecha _____

El Consul de Colombia certifica que el
senor James W. Igoe que notariza el documento
adjunto ejercia legalmente en la fecha alli expresada las funciones de
Secretario del Estado de Massachusetts
y que la firma y sello que aparecen en el documento como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

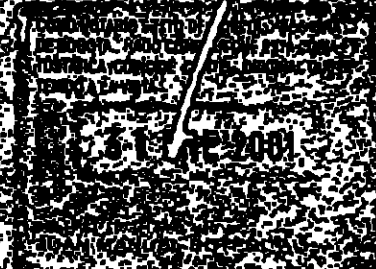
El Consulado no asume responsabilidad ninguna por
el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
US\$21.00 VEINTIUN DOLARES



MARIA SUSANA DIAZ
ViceConsul

535 BOYLSTON ST, 11 FLOOR, BOSTON, MA, 02116 TEL (617)536-6222 FAX (617)536-9372



Bernardo R. de Martin
Traductora e Interpret Oficial
Resolución 623 Ministerio 1891

No. 531125
MINISTERIO RELACIONES EXTERNOES
AREA DE NEGOCIOS GENERALES
HACE CONSTAR
Que el señor (a) JACOB SUSANA DITE
Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas. Santafé de Bogotá D.C. 7. 1. 1993
El suscrito Jefe de Legalizaciones no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

NELSON SANCHEZ TORRES JEFE LEGALIZACIONES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA EN INSTANCIA CONFORME A LA LEY 1313 DE 1994.
13131 ENE 2001
MANUEL BOHENO MEDINA

126

The Commonwealth of Massachusetts

C 120690

Office of the Secretary of State

August 20, 1993
Boston, ...

I hereby certify. That at the date of the attestation hereunto annexed,

Judith A. Rossi

whose name is signed to the attached certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was at the time of taking the same, a NOTARY PUBLIC for the said Commonwealth duly commissioned and constituted; that to his/her acts and attestations, as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court; that as such Notary Public, he/she was by law authorized to take depositions, to administer oaths and take acknowledgments or deeds or conveyances of lands, tenements or hereditaments and other instruments throughout the Commonwealth to be recorded according to law.

In testimony of which, I have hereunto affixed the

Great Seal of the Commonwealth

the date above written.

Michael J. Connelley

Secretary of State

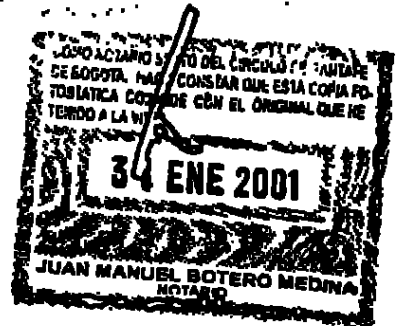
James W. Scree

Deputy Secretary

Bernardo R. de Murrilloz

Traductura e Interprete Oficial

Resolución 623 Minjusticia 1991



CONSULTA

5

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE MANTENIMIENTO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA
CORRIGE CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA

31 ENE 2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los ____ día del mes de ____ de 19 ____
ante mí, Notario Público de ____
compareció(ron) personalmente ____

a quien(es) doy la de conocer y me consta que es(son)
la(l) persona(s) firmante(s) del documento que precede,
y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ____ day of ____ 19 ____
before me, a Notary Public of ____

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have)
legal capacity to execute it.

Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 20 de agosto de 19 93

compareció(aron) ante mí

Joshua S. Boger

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este d
ocumento en representación de la sociedad/compañía

denominada Vertex Pharmaceuticals
Incorporated

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

Artículos de Organización expedidos
en la Ciudad de Boston, Massachusetts
E.E.U.U., en enero 4 de 1989.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Vertex Pharmaceuticals
Incorporated

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y

existente de acuerdo con las leyes de

del Estado de Massachusetts, E.E.U.U.

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

40 Allston Street, Cambridge,
Massachusetts, E.E.U.U., 02139-4211

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(sra.)

Joshua S. Boger

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad Cambridge

Estado Massachusetts, E.E.U.U.

Hoy 20 de agosto de 19 93

Bernarda R. de Martinis

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 663 Noviembre 1991

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 20 day of August 1993

appeared before me

Joshua S. Boger

who(m) I know personally and who(m) signed this docu
ment as representative(s) of the Corporation/Company

named Vertex Pharmaceuticals
Incorporated

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Articles of Organization
issued in the City of Boston,
Massachusetts, United States of
America, on January 4, 1989

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Vertex Pharmaceuticals
Incorporated

is a Corporation/Company legally constituted and in

existence in accordance with the laws of the

Commonwealth of Massachusetts, U.S.A.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is

40 Allston Street,
Cambridge, Massachusetts 02139-4211

2.3. That the purpose of purposes for which the power
of Attorney is granted are comprised within the U.S.A.

corporation purposes set forth in the articles of the
mentioned Corporation/Company.

2.4. That Mr. Joshua S. Boger

Joshua S. Boger

is(are) authorized to grant the present Power of
Attorney.

City Cambridge

State Massachusetts, United States

of America
This 20th day of Aug. 19 93

Manuel Botero Medin
Notary Public

My Commission Expires June 10, 1994

[SEAL]

TRADUCCION OFICIAL No. 8.112.93 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por **Bernarda R. de Martínez**, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un Poder escrito en inglés y español otorgado por la sociedad **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**, a favor de los Doctores **GERMAN CAVELIER**, **GONZALO PERDOMO**, **EMILIO FERRERO** Y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**).

Dado y firmado hoy 20 de agosto de 1993, en Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América, por **JOSHUA S. BOGER**, Presidente y Ejecutivo Principal

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia y representación de la sociedad **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**, expedido en la Ciudad de Cambridge, Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América el 20 de agosto de 1993.

(Firmado), **Judith A. Rossi**, Notario Público

(Sello en tinta que dice): Mi Comisión Expire el 31 ENE 2001

(Sello seco en relieve que dice): **JUDITH A. ROSSI**, NOTARIO

PUBLICO ESTADO DE MASSACHUSETTS E.E.U.U.

CERTIFICACION

Formato C-3

EL ESTADO DE MASSACHUSETTS

129

C 120690

Oficina del Secretario de Estado

Boston, agosto 20 de 1993

Por medio del presente certifico, que en la fecha de la
certificacion adjunta,

Judith A. Rossi

cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento, prueba o
declaración juramentada que se adjunta, era en el momento de
tomarlo, NOTARIO PUBLICO para dicho Estado debidamente
comisionado y designado; que a sus actos y certificaciones,
como tal, plena fe y crédito se les debe dar dentro y fuera de
la Corte; que como Notario Público, estaba autorizado por ley
para tomar declaraciones, recibir juramentos y recibir
reconocimientos de escrituras o traspasos de tierras tenencias
o heredades y otros instrumentos en el Estado para ser
registrados de acuerdo con la ley.

En testimonio de lo cual,

Gran Secretario de Estado

en la fecha arriba indicada

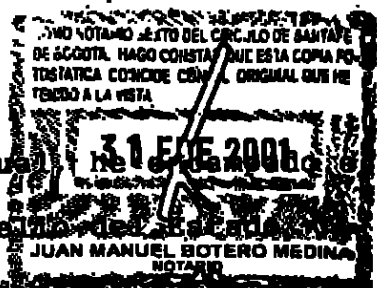
(Firmado), Michael J Connolly

Secretario de Estado

(Firmado): James W. Igoe

Secretario Encargado.

(Sello en relieve -oblea verde- que dice): SIGILLUM REPUBLICAE
MASSACHUSETTENSIS.



(En español): Certificación de cargo y legalización de la firma del señor James W. Igoe, hecha por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BOSTON, MASSACHUSETTS, bajo el No. 1170, de fecha 26 de agosto de 1993, firmada por la señora María Susana Díaz, Vicecónsul. Pagado Impuesto de Timbre por valor de veintiun dólares.

(Sello Consular en tinta que dice): CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * BOSTON *

Legalización de la firma que antecede hecha por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA bajo el No. 531125, del 22 de septiembre de 1993, firmada por el señor Nelson Sánchez Torres, Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, septiembre 23 de 1993

COLO 8117-801-001-3

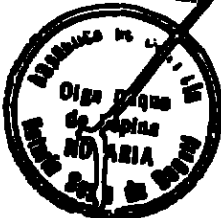
BRM-3

Bernardo G. Lettich
Bernardo G. Lettich
Traductor e Interpreté Oficial

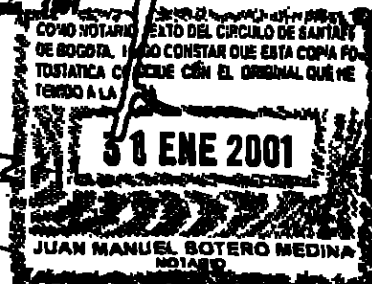
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA QUE AUTORIZA ESTE DOCUMENTO Y QUE DICE:

[Firma manuscrita]
C. G. No. *[Firma manuscrita]*

ES AUTENTICA
BOGOTA, D. E.



24 SET. 1993



(b) (5) : Confidentiality of the source of information & the identity of the informant.

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

CONFIDENTIAL - NO POSTAL INSPECTION REQUIRED
NO POSTAL INSPECTION REQUIRED

APR 1964

10-10-68

. . . စာအုပ်များ

ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

SECRET - AIRMAIL

RECEIVED BY THE SECRETARY OF THE ARMY
WASHINGTON, D. C. 20315

THE INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED

Revised: 10/1/80

No. 524772

MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES

AREA DE NEGOCIOS GENERALES

HACE CONSTAR

Que el señor (a)

BEENARD DE MEERHISZ

Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas.

Santafé de Bogotá, D.C.
27 SET. 1993

El suscrito Jefe de Legalizaciones no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

JUAN NELSON SANCHEZ TORRES
JEFE DE LOCALIZACIONES

31.ENE.2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

31.ENE 2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TELFA 1571 (1) 2138950
TELE 45479 CAVE CO
1231740 7375 CAVE UC

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

181
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: - VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

Poder conferido el: 20-08-93

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los documentos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

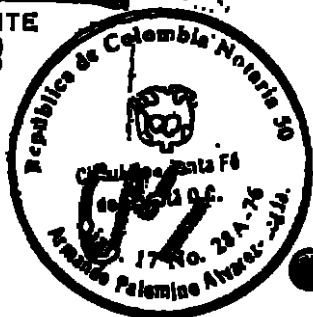
(Art. 1ro. del Decreto 2262 de 1989)

Ante el Notario Cincuenta (50) del Circulo de Santafé de Bogotá compareció, el Doctor Camilo fernando

quien exhibió la cédula de ciudadanía número 438.019
expedida en Bogotá y la tarjeta profesional
número 37.929 del Ministerio de Justicia, con
el presente documento dirigido a: Alfonso de Hozalva Alvarado
y declaró que la firma que aparece en él es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santafé de Bogotá, D. C. 6 OCT. 1993
AUTORIZO LA ANTERIOR



DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del Decreto 2262 de 1989)

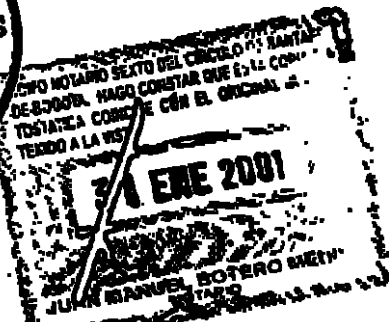
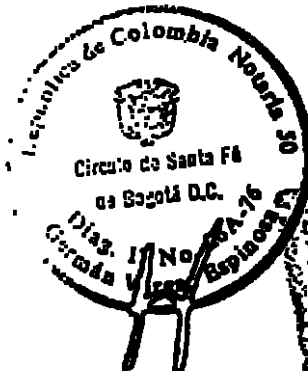
Ante el Notario Cincuenta (50) del Circulo de Santafé de Bogotá compareció, el Doctor Camilo fernando

Cuechier
quien exhibió la cédula de ciudadanía número 257794
expedida en DE y la tarjeta profesional
número 877 del Ministerio de Justicia, con

el presente documento dirigido a: Diego Nolasco Caceres
y declaró que la firma que aparece en él es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santafé de Bogotá, D. C. 01 OCT. 1993
AUTORIZO LA ANTERIOR



Se retiraron folios
182 y 186 correspondiente
a extracto de publicación
Se retiraron folios
182 - 186 Folios
26-03-01
05-12-02
Angelly



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.

182

Expediente No		01009891	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: A la Firma 1

PA 355071

12/2
133

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 22, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/181,944

FILING DATE: February 11, 2000



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

N. Williams
N. WILLIAMS
Certifying Officer

JCS53 U.S. PTO
02/11/00

2-14-00

R11222
JCS53 U.S. PTO
60/181944
02/11/00
184

Please type a plus sign (+) inside the box → ☐

Approved for use through 01/01/2001. GDS 0051-0057
Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)					
Given Name (last and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)			
Ronald Charles	Tomlinson	Marlborough, MA			
David Jeffrey	Lauffer	Stow, MA			
Michael	Mullican	Needham, MA			
☐ Additional inventions are being claimed on the _____ separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (25 characters max)					
PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR					
☐ Firm or Individual Name		Andrew S. Marks, Esq.			
Address		Vertex Pharmaceuticals Inc.			
Address		130 Waverly Street			
City		Cambridge	State	MA	Zip 02139-4242
Country		US	Telephone	617-577-6692	Fax 617-577-6680
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages		50	☐ Brief Brief Statement		
☐ Drawing(s) Number of Sheets			☒ Other (specify) Cert. of Mailing Postcard		
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEE FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fee				FILING FEE AMOUNT (\$)	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number: 500725				\$150.00	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____					

Respectfully submitted,

SIGNATURE Andrew S. Marks, Esq.

TYPED or PRINTED NAME

TELEPHONE 617-577-6692

Date 02/11/00

REGISTRATION NO.

(if appropriate)

Doclet Number:

33.259

VPI/00-105 PROV

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C., 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

192
135

PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to piperazine and
piperidine derivatives, which are especially useful for
treating or preventing neuronal damage, particularly
damage associated with neurological diseases. These
compounds are also useful for stimulating nerve growth.
The invention also provides compositions comprising the
10 compounds of the present invention and methods of
utilizing those compositions for treating or preventing
neuronal damage or for stimulating nerve growth.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Neurological diseases are associated with the
death of or injury to neuronal cells. Typical treatment
of neurological diseases involves drugs capable of
inhibiting neuronal cell death. A more recent approach
involves the promotion of nerve regeneration by promoting
neuronal growth.

20 Neuronal growth, which is critical for the
survival of neurons, is stimulated *in vitro* by nerve
growth factors (NGF). For example, Glial Cell
Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) demonstrates
neurotrophic activity both, *in vivo* and *in vitro*, and is
25 currently being investigated for the treatment of
Parkinson's disease. Insulin and insulin-like growth
factors have been shown to stimulate growth of neurites
in rat pheochromocytoma PC12 cells and in cultured
sympathetic and sensory neurons [Recio-Pinto et al., J.
30 Neurosci., 6, pp. 1211-1219 (1986)]. Insulin and

001120-44 18105

193
186

insulin-like growth factors also stimulate the regeneration of injured motor nerves *in vivo* and *in vitro* [Near et al., Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 89, 11716-11720 (1992); and Edbladh et al., Brain Res., 641, pp. 76-82 (1994)]. Similarly, fibroblast growth factor (FGF) stimulates neural proliferation [D. Gospodarowicz et al., Cell Differ., 19, p. 1 (1986)] and growth [M. A. Walter et al., Lymphokine Cytokine Res., 12, p. 135 (1993)].

There are, however, several disadvantages associated with the use of nerve growth factors for treating neurological diseases. They do not readily cross the blood-brain barrier. They are unstable in plasma and they have poor drug delivery properties.

Recently, small molecules have been shown to stimulate neurite outgrowth *in vivo*. In individuals suffering from a neurological disease, this stimulation of neuronal growth protects neurons from further degeneration, and accelerates the regeneration of nerve cells. For example, estrogen has been shown to promote the growth of axons and dendrites, which are neurites sent out by nerve cells to communicate with each other in a developing or injured adult brain [(C. Dominique Toran-Allerand et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 56, pp. 169-78 (1996); and B. S. McEwen et al., Brain Res. Dev. Brain. Res., 87, pp. 91-95 (1995)]. The progress of Alzheimer's disease is slowed in women who take estrogen. Estrogen is hypothesized to complement NGF and other neurotrophins and thereby help neurons differentiate and survive.

Other target sites for the treatment of neurodegenerative disease are the immunophilin class of proteins. Immunophilins are a family of soluble proteins

00181944-021100

that mediate the actions of immunosuppressant drugs such as cyclosporin A, FK506 and rapamycin. Of particular interest is the 12 kDa immunophilin, FK-506 binding protein (FKBP12). FKBP12 binds FK-506 and rapamycin, leading to an inhibition of T-cell activation and proliferation. Interestingly, the mechanism of action of FK-506 and rapamycin are different. For a review, see, S. H. Solomon et al., Nature Med., 1, pp. 32-37 (1995). It has been reported that compounds with an affinity for FKBP12 that inhibit that protein's rotomase activity possess nerve growth stimulatory activity. [Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, pp. 3191-3195 (1994)]. Many of these such compounds also have immunosuppressive activity.

FK506 (Tacrolimus) has been demonstrated to act synergistically with NGF in stimulating neurite outgrowth in PC12 cells as well as sensory ganglia [Lyons et al. (1994)]. This compound has also been shown to be neuroprotective in focal cerebral ischemia [J. Sharkey and S. P. Butcher, Nature, 371, pp. 336-339 (1994)] and to increase the rate of axonal regeneration in injured sciatic nerve [B. Gold et al., J. Neurosci., 15, pp. 7509-16 (1995)].

The use of immunosuppressive compounds, however, has drawbacks in that prolonged treatment with these compounds can cause nephrotoxicity [Kopp et al., J. Am. Soc. Nephrol., 1, p. 162 (1991)], neurological deficits [P.C. DeGroen et al., N. Eng. J. Med., 317, p. 861 (1987)] and vascular hypertension [Kahan et al., N. Eng. J. Med., 321, p. 1725 (1989)].

Sub-classes of FKBP binding compounds which inhibit rotomase activity, but which purportedly lack

00181944-021100

195
188

immunosuppressive function have been disclosed for use in stimulating nerve growth and for neuroprotection [see, United States patent 5,614,547; WO 96/40633; WO 96/40140; WO 97/16190; WO 98/13343; WO 98/13355; WO 98/29116; WO 5 98/29117; WO 98/35675; WO 98/37882; WO 98/37885; J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 94, pp. 2019-23 (1997); and G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, pp. 1785-90 (1997)].

Stimulation of neural axons in nerve cells by
10 piperidine derivatives is described in WO 96/41609.
Clinical use of the piperidine and pyrrolidine
derivatives known so far for stimulating axonal growth
has not been promising, as the compounds are unstable in
plasma and do not pass the blood-brain barrier in
15 adequate amounts.

More recently, classes of compounds which lack
the ability to bind FKBP and lack immunosuppressive
function have been described for use in stimulating nerve
growth and preventing neurodegeneration [see, WO
20 98/20891; WO 98/20892; WO 98/20893 and WO 99/10340

Though a wide variety of compounds for treating
or preventing neurological degenerative diseases have
been described, only two of these are currently in
clinical trials and none have been approved for
25 commercialization. And while compounds which share
certain structural similarities to the compounds
disclosed herein have been described in United States
patent Nos. 4,115,569 and 4,374,990, neither of those
patents specifically teach or suggest the compounds of
30 the present invention, nor is there any teaching that
such compounds would have utility in stimulating nerve
growth or preventing neurodegeneration.

00181 44-021100
001120-11 T8103

196
189

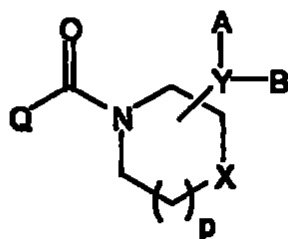
Thus, there remains a need for the discovery and design of new compounds and compositions that have the ability to prevent and/or treat neuronal damage associated with neuropathologic conditions.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds having formula (I):

A compound of the formula:



, wherein:

10

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;

b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms

15

independently selected from C, N, O or S;

c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;

d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;

20

e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;

f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, =O, =N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-

25

substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-

001120-44618103

197
190

straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and

5 g. Q is not an indole or a pyroglutamic moiety, wherein

each R¹ is independently selected from (C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, (C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein
15 when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl,
20 oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl,
25 pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, quinolinyl,
30 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any

50120-44618105

198
191

other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

- 5 each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, =O, -SO₂H, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl, O-[(C₁-C₆)-straight or
10 branched alkyl], O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkenyl], O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, -N(R³)(R⁴), carboxyl, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or
15 branched alkenyl) carboxamides, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides;

- each of R³ and R⁴ are independently selected from
20 (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

- 25 R² is selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C, N(R²), N, O, S, S(O), or S(O)₂

- Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or
30 branched) alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and

00181944-021100

199
192

independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²);

P is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from
5 hydrogen or Ar; and

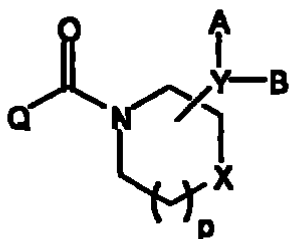
wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure are optionally linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

10 In another embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I). These compositions may be utilized in methods for promoting neuronal repair or preventing neuronal damage in a patient or in an ex vivo nerve cell.

15 More particularly, the methods of this invention are useful in treating various neurological diseases. Examples of such diseases include peripheral nerve destruction due to physical injury or diseases such as diabetes; physical injuries to the central nervous system
20 (e.g., brain or spinal cord); stroke; neurological disturbances due to nerve degeneration, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 The present invention provides compounds having formula (I):



(I), wherein:

50181944-021100

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;

5 b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;

c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;

d. any S is optionally replaced with S(O) or
10 S(O)₂;

e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;

f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, =O,
15 -N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or
20 branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and

g. Q is not an indole or a pyroglutamic moiety, wherein

25 each R¹ is independently selected from (C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, (C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

30 one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein

DOTTED-HHBTBTOG

when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ directly bound to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, =O, -SO₂H, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl], O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkenyl], O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, -N(R³)(R⁴), carboxyl, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or

001120-11678108

242
195

branched alkenyl) carboxamides, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) or sulfonamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides;

5 each of R³ and R⁴ are independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered
10 heterocyclic ring;

R² is selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C, N(R²), N, O, S, S(O), or S(O)₂

15 Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or branched) alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or
20 N(R);

P is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from hydrogen or Ar; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring
25 structure may be linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

The term "ring atom", as used herein, refers to a backbone atom that makes up the ring. Such ring atoms
30 are selected from C, N, O or S and are bound to 2 or 3 other such ring atoms (3 in the case of certain ring atoms in a bicyclic ring system). The term "ring atom"

001120-44618103

293
196

does not include hydrogen.

The above compounds specifically exclude those compounds in which Q is an indole or a pyroglutamic moiety. Such compounds are known in the art and are not within the scope of the compounds of the present invention. Compounds of formula (I) containing an indole at position Q are described in European Patent Publication 0 624 575 and in C. Kuehm-Caubere et al., J. Med. Chem., 40, pp. 1201-10 (1997), and are said to be inhibitors of low density lipoproteins (LDL) and membrane lipid oxidation. Compounds containing a pyroglutamide at Q are described in United States Patent 5,102,882 and are said to be useful as nootropics.

Applicants believe that compounds in which Q is an indole or a pyroglutamide will possess nerve growth stimulatory activity and/or protect against neurodegeneration. Such activity is not disclosed or suggested in the prior art. As such, the methods of the present invention do not exclude the use of compounds wherein Q is an indole or pyroglutamide moiety.

According to a preferred embodiment of the present invention, Q in a compound of formula (I) is selected from a 5 to 6 membered partially unsaturated or fully saturated heterocyclic ring containing a single nitrogen ring atom and four to five carbon ring atoms.

According to another preferred embodiment, R¹ is selected from (C₁-C₆)-straight alkyl, or (C₁-C₆)-straight alkyl-Ar. Even more preferred is when R¹ is selected from methyl, ethyl, benzyl, chlorobenzyl, dichlorobenzyl, bromobenzyl, fluorobenzyl or methoxybenzyl.

In yet another preferred embodiment, p is 0 or 1; and X is C or N.

5018144-021100

204
197

In another preferred embodiment of the compound of formula (I), Y is a bond or -CH.

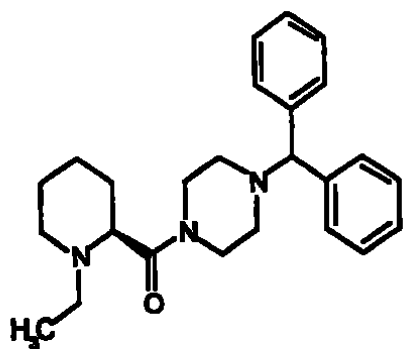
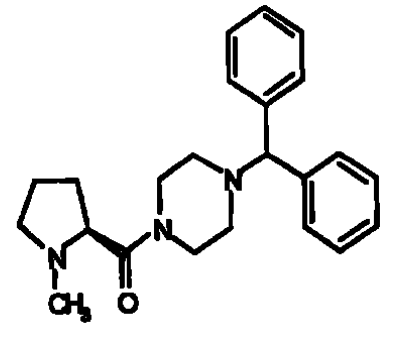
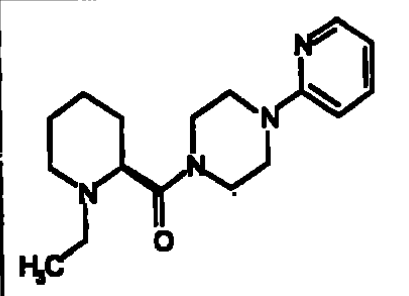
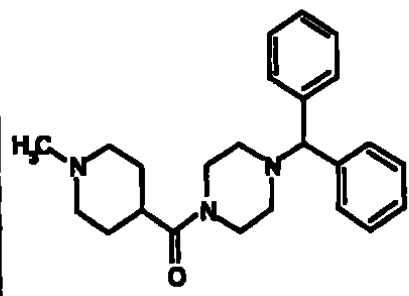
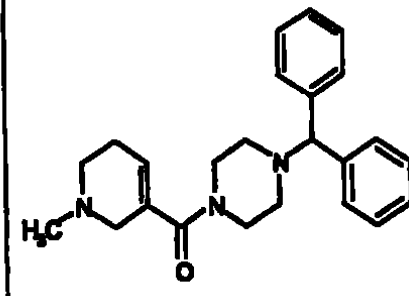
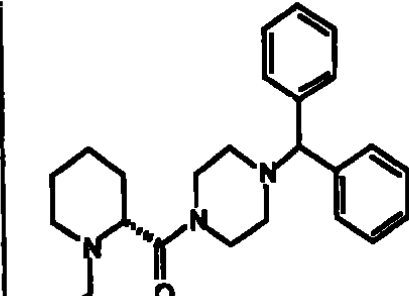
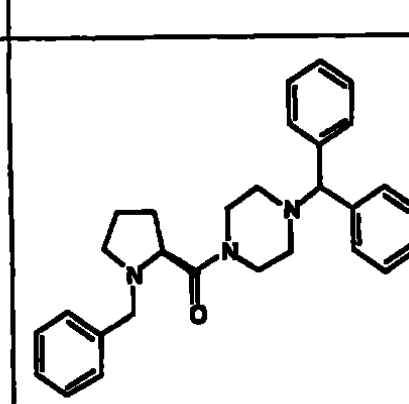
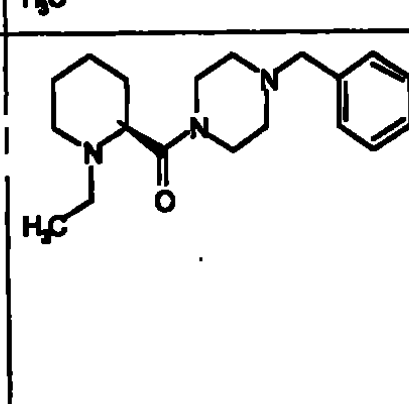
According to another preferred embodiment, one of A or B is selected from phenyl or pyridyl and the
5 other of A or B is selected from hydrogen, phenyl or pyridyl.

Some of the more preferred embodiments of this invention are the compounds listed in Table 1, below.

00181944-021100

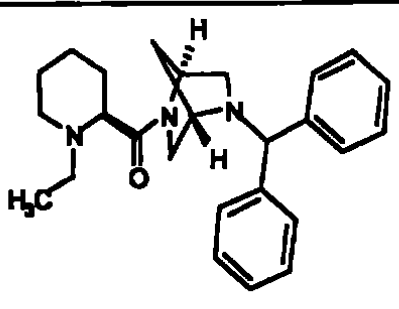
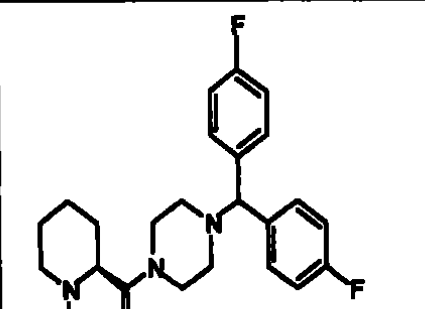
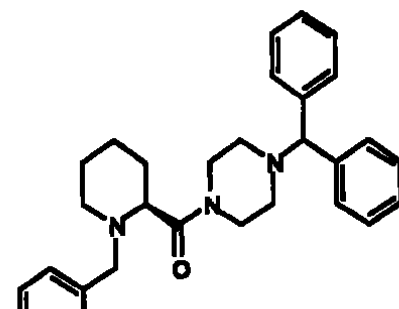
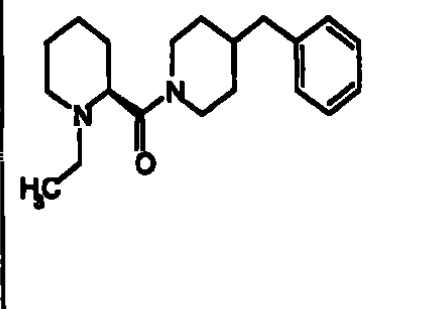
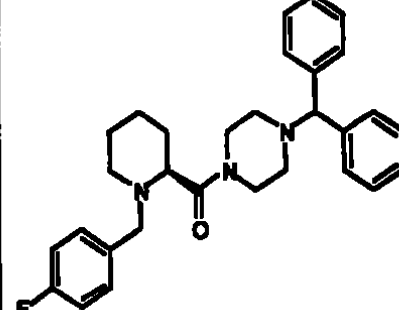
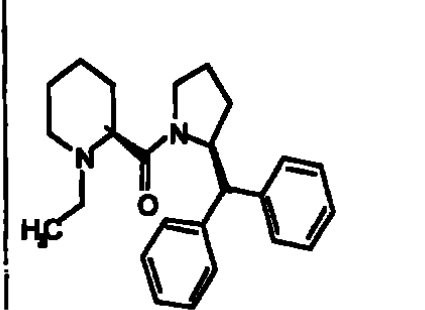
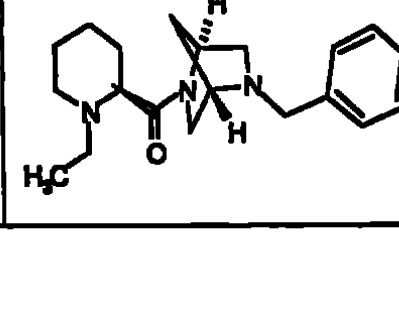
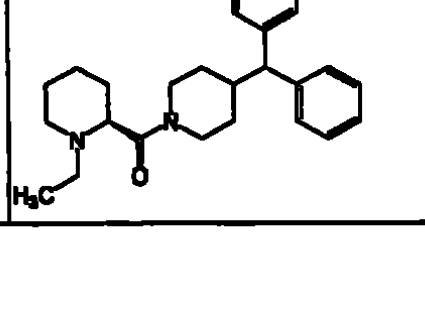
245
198

001120-44618109

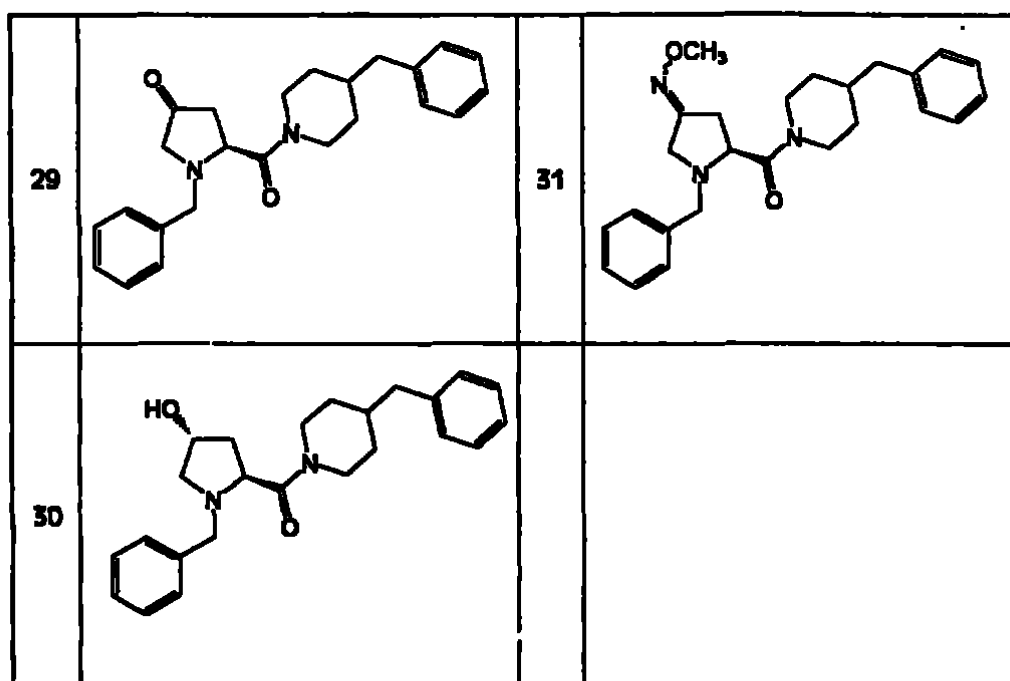
1		8	
2		11	
4		15	
7		16	

296
199

60181944-021100

17		25	
20		26	
21		27	
24		28	

347
200



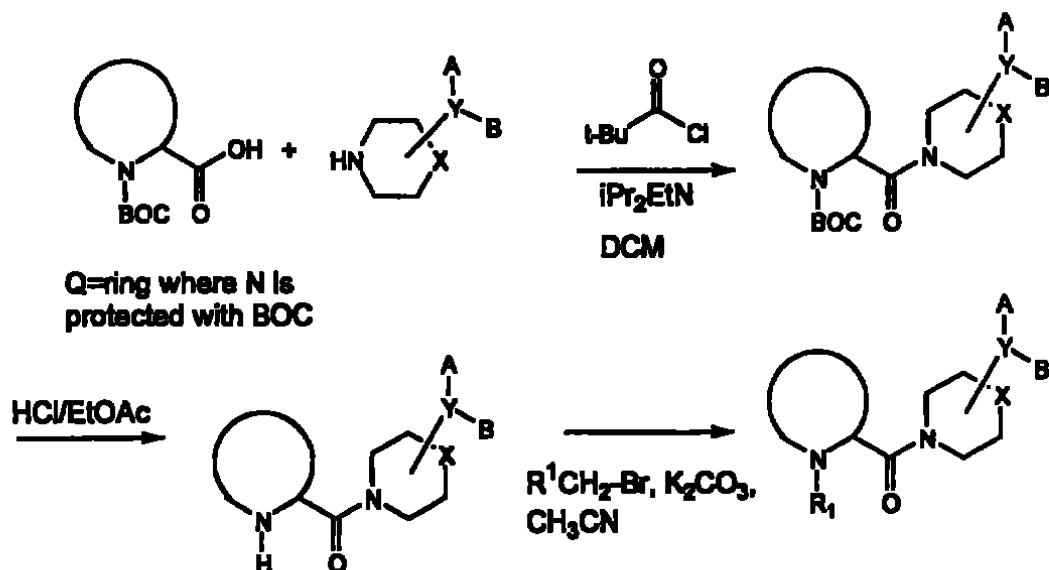
The compounds of formula (I) may be stereoisomers, geometric isomers or stable tautomers. The invention envisions all possible isomers, such as E and Z isomers, S and R enantiomers, diastereoisomers, racemates, and mixtures of those.

The compounds of the present invention may be readily prepared using known synthetic methods. For example, compounds of formula (I) may be prepared as shown below in any of Schemes 1 through 4:

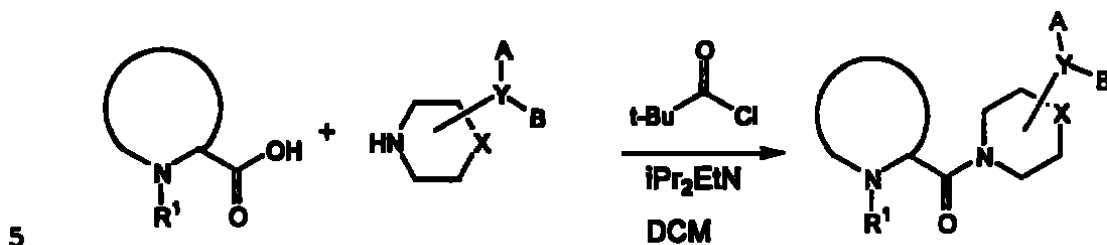
50381944-021100

208
201

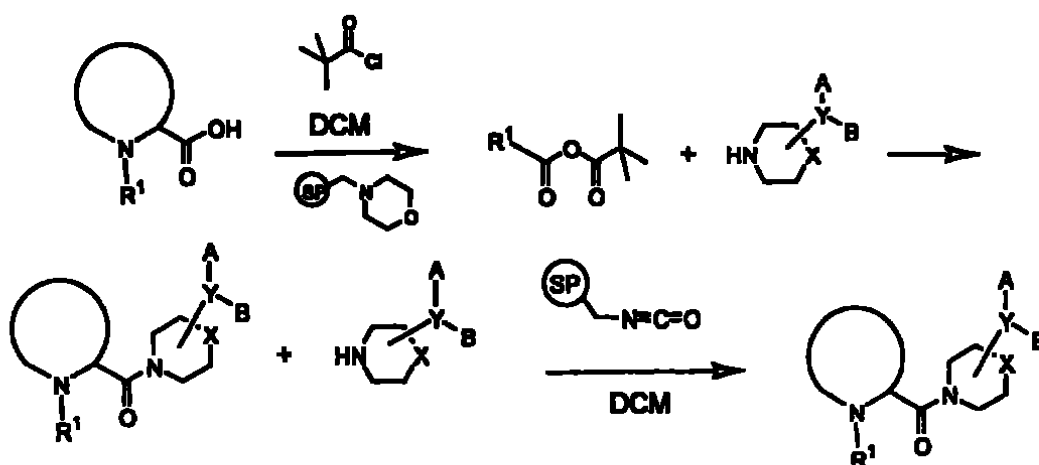
SCHEME 1



SCHEME 2

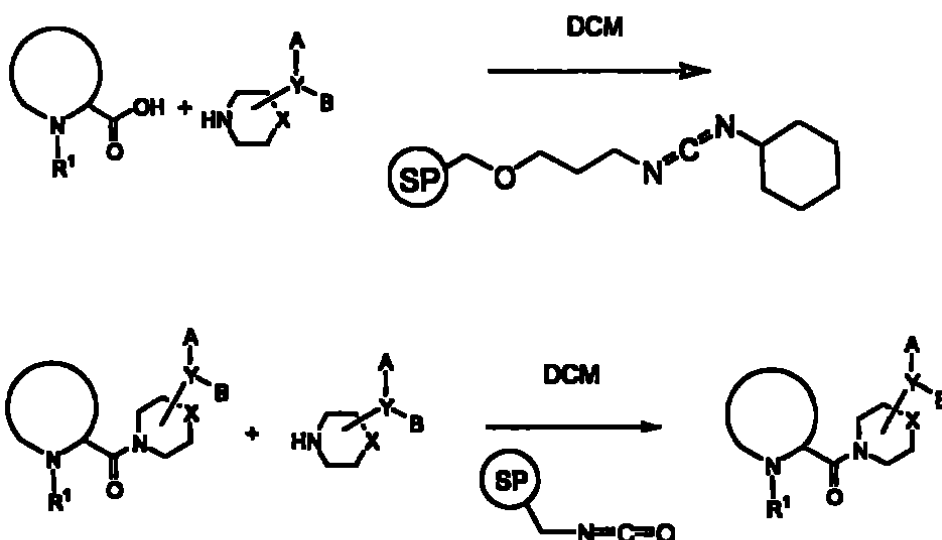


SCHEME 3



202

SCHEME 4



In the 4 schemes depicted above, the following abbreviations are used: tBu-C(O)-Cl = pivaloyl chloride; iPr₂EtN = diisopropylethylamine; DCM = dichloromethane; HCl = hydrogen chloride gas; EtOAc = ethyl acetate; Et₃N = triethylamine. Schemes 3 and 4 are combinatorial chemistry type wherein reactants linked to a polystyrene solid support ("SP") are used.

Each of these schemes are described in more detail in the Example section.

One of skill in the art will be well aware of analogous synthetic methods for preparing compounds of formula (I).

The nerve growth stimulatory activity of the compounds of this invention may be initially assayed using several cell culture assays known in the art. For example, the compounds of this invention may be tested in a neurite outgrowth assay using pheochromocytoma PC12 cells as described by Lyons et al., PNAS, 91, pp. 3191-3195 (1994). A similar assay may be carried out in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Alternatively, the chick

240
203

dorsal root ganglia assay described in United States patent 5,614,547 or in G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997) and references cited therein, may be utilized.

5 The compounds of this invention may also be assayed for nerve growth stimulatory activity in vivo using a mouse model of Parkinson's disease [J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997), United States patent 5,721,256] or following
10 surgical sciatic nerve crush in rats.

 The neuroprotective activity of the compounds of this invention may be assayed using rat embryo ventral mesencephalic cells in culture which are subsequently exposed to the glutamate receptor agonist NMDA. This
15 assay is described in detail in the example section.

 According to another embodiment, this invention provides compositions comprising a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

 Pharmaceutically acceptable carriers that may
20 be used in these pharmaceutical compositions include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride
25 mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based
30 substances, polyethylene glycol, sodium carboxy methylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers,

50181944-021100

24
204

polyethylene glycol and wool fat.

In another embodiment, the pharmaceutical composition of the present invention is comprised of a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable carrier, and a neurotrophic factor.

The term "neurotrophic factor," as used herein, refers to compounds which are capable of stimulating growth or proliferation of nervous tissue. Numerous neurotrophic factors have been identified in the art and any of those factors may be utilized in the compositions of this invention. These neurotrophic factors include, but are not limited to, nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives such as gIGF-1 and Des(1-3)IGF-I, acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). The most preferred neurotrophic factor in the compositions of this invention is NGF.

As used herein, the described compounds used in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, are defined to include pharmaceutically acceptable derivatives thereof. A "pharmaceutically acceptable derivative" denotes any pharmaceutically acceptable salt, ester, or salt of such ester, of a compound of this invention or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention, or a metabolite or residue thereof, characterized by the

50181944-021100

342
205

ability to promote repair or prevent damage of neurons from disease or physical trauma.

If pharmaceutically acceptable salts of the described compounds are used, those salts are preferably
5 derived from inorganic or organic acids and bases. Included among such acid salts are the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate,
10 digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate,
15 oxalate, palmoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali metal salts, such as sodium and potassium salts, alkaline
20 earth metal salts, such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases, such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such
25 agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides,
30 aralkyl halides, such as benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

50181944-021100

243
206

The described compounds utilized in the compositions and methods of this invention may also be modified by appending appropriate functionalities to enhance selective biological properties. Such
5 modifications are known in the art and include those which increase biological penetration into a given biological system (e.g., blood, lymphatic system, central nervous system), increase oral availability, increase solubility to allow administration by injection, alter
10 metabolism and alter rate of excretion.

The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as
15 used herein includes subcutaneous, intravenous, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally,
20 intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or
25 wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and
30 solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed

00181944-021100

24
207

as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as Ph. Helv or similar alcohol.

The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried corn starch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added.

Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

DOTTED-44678709

245
208

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including
5 diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation
10 (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in
15 one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying
20 wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited
25 to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions
30 in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as

50181944-021100

246
209

benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

The amount of both a described compound and the optional neurotrophic factor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the described compound can be administered. If a neurotrophic factor is present in the composition, then a dosage of between 0.01 µg - 100 mg/kg body weight/day of the neurotrophic factor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of

50181944-021100

27
210

active ingredients will also depend upon the particular described compound and neurotrophic factor in the composition.

According to another embodiment, this invention provides methods for promoting repair or preventing neuronal damage *in vivo* or in an *ex vivo* nerve cell. Such methods comprise the step of treating nerve cells with any of the compounds described above. Preferably, this method promotes repair or prevents neuronal damage in a patient, and the compound is formulated into a composition additionally comprising a pharmaceutically acceptable carrier. The amount of the compound utilized in these methods is between about 0.01 and 100 mg/kg body weight/day.

According to an alternate embodiment, the method of promoting repair or preventing neuronal damage comprises the additional step of treating nerve cells with a neurotrophic factor, such as those contained in the pharmaceutical compositions of this invention. This embodiment includes administering the compound and the neurotrophic agent in a single dosage form or in separate, multiple dosage forms. If separate dosage forms are utilized, they may be administered concurrently, consecutively or within less than about 5 hours of one another.

According to another embodiment, the methods of this invention are used to stimulate axonal growth in nerve cells. The compounds are, therefore, suitable for treating or preventing neuronal damage caused by a wide variety of diseases or physical traumas. These include, but are not limited to, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, ALS, Huntington's disease, Tourette's syndrome,

5018194-021100

2/8
211

stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic crush, spinal cord injuries and facial nerve crush.

5 In a particularly preferred embodiment of the invention, the method is used to treat a patient suffering from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, 10 progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other 15 peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Gullain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural 20 paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic crush, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve crush and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, 25 and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia.

More preferably, the compositions of the present invention are used for treating Parkinson's 30 disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, stroke, neuralgias, muscular atrophies, and Guillain-Barré syndrome.

001102-44-021100

249
212

For use of the compounds according to the invention as medications, they are administered in the form of a pharmaceutical preparation containing not only the active ingredient but also carriers, auxiliary substances, and/or additives suitable for enteric or parenteral administration. Administration can be oral or sublingual as a solid in the form of capsules or tablets, as a liquid in the form of solutions, suspensions, elixirs, aerosols or emulsions, or rectal in the form of suppositories, or in the form of solutions for injection which can be given subcutaneously, intramuscularly, or intravenously, or which can be given topically or intrathecally. Auxiliary substances for the desired medicinal formulation include the inert organic and inorganic carriers known to those skilled in the art, such as water, gelatin, gum arabic, lactose, starches, magnesium stearate, talc, vegetable oils, polyalkylene glycols, etc. The medicinal formulations may also contain preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, or salts to change the osmotic pressure or as buffers.

Solutions or suspensions for injection are suitable for parenteral administration, and especially aqueous solutions of the active compounds in polyhydroxy-ethoxylated castor oil.

Surface-active auxiliary substances such as salts of gallic acid, animal or vegetable phospholipids, or mixtures of them, and liposomes or their components, can be used as carrier systems.

The neurotrophic effect of the compounds of formula (I) of the present invention and their physiologically acceptable salts can be determined by the

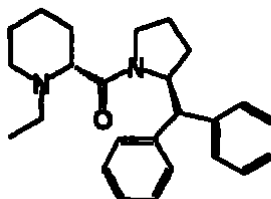
50181944-021100

270
213

methods of W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pp. 3191-3195 (1994) and W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pages 3191-3195 (1994), the disclosures of which are herein incorporated by reference.

In order that this invention be more fully understood, the following examples are set forth. These examples are for the purpose of illustration only and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

Example 1



1-[(S)-2-(1,1-Diphenylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-((S)-1-ethyl-piperidin-2-yl)-methanone (Compound 27)

To a solution of 1-(S)-piperidine-2-carboxylic acid (158mg, 1.0mmols, 1.2eq.) in 5mL anhydrous DCM was added N,N-diisopropyl-ethylamine (585μL, 3.4mmols, 4.0 eq.) The reaction was stirred under N₂ for 10 min. then treated with pivaloyl chloride (124μL, 1.0mmols, 1.2eq.) drop-wise via syringe. The reaction was stirred 1.5h, then treated with a solution of (S)-2-(1,1-diphenylmethyl)-pyrrolidine (199mg, 0.84mmols, 1.0 eq.) in 2mL anhydrous DCM drop-wise, and stirred at room temperature ("RT") for 96h. The reaction was diluted with 20mL DCM and washed with 20mL saturated NaHCO₃. The aqueous layer was extracted twice with 20mL DCM, then the combined organics were washed with water and brine, dried over

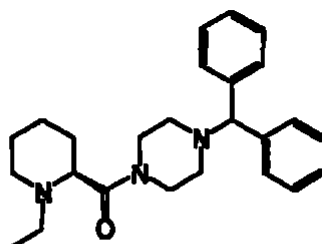
DDI20-44518109

287
214

sodium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified via flash chromatography (98/2 dichloromethane/methanol) yielding 261mg product. The product was then dissolved in 20mL DCM and washed twice with saturated NaHCO₃. The basic layer was extracted once with 20mL DCM, and the combined organics were washed once with water and once with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo to afford 172mg (58%) of the title compound. ¹H NMR (Bruker, 500MHz, CD₃OD): δ 7.50-7.10 (m, 10H), 5.25 (m, 1H), 4.50-4.10 (dd, rotomers, 1H), 4.00-3.65 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.70-2.50 & 2.30-2.15 (m, rotomers, 1H); 2.10-1.20 (m, 12H). 1.10 & 0.90 (t, rotomers, 3H). MS (M+H) 377.

Using the procedure described in Example 1 the compounds set forth in Examples 2 through 8 were prepared:

Example 2



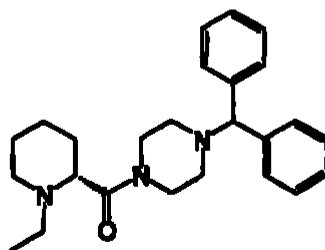
1-[4-(1,1-Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 1)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.35(m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.16 (s, 1H, Ph₂CH), 3.99 (br s, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.61 (br. s, 1H), 3.51 (br. s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 5H), 1.18 (m, 1H), 0.95 (t, 3H).

272
215

MS (M+H): 392.5

Example 3



5

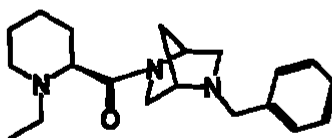
1-[4-(1,1-Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-1-((R)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 15)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.35 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.59 (br. s, 1H), 3.51 (br. s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 5H), 1.14 (m, 1H), 0.95 (t, 3H).

15

MS (M+H): 392.5

Example 4



1-(5-benzyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidino-2-yl)-methanone (Compound 24)

20

82mg (33%) crystalline product. ¹H NMR (Bruker 500MHz, CD₃OD): δ 1.1 (m, 3H); 1.2-1.5 (m, 2H); 1.5-1.9 (m, 6H); 2.0-2.4 (m, 3H); 2.6-2.8 (m, 2H) 2.9 (m, 1H); 3.1-3.3 (m, 2H); 3.4-3.65 (m, 2H); 3.7-3.9 (m, 2H); 4.6-4.8 (dd, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.3-7.4 (m, 4H).

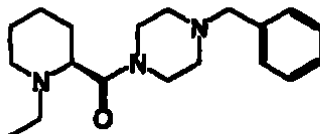
25

MS (M+H): 377

001100-44151803

273
216

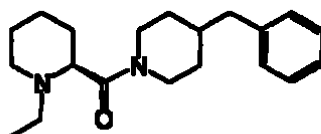
Example 5



5 1-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 16).

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.25 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 3.95 (br.s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.61 (br. s, 1H), 3.52 (br. s, 1H), 3.41 (s, 2H, PhCH₂), 3.04 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71-1.42 (m, 4H), 1.18 (m, 1H), 0.95 (t, 3H). MS (M+H): 316.4

Example 6



15 1-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 26).

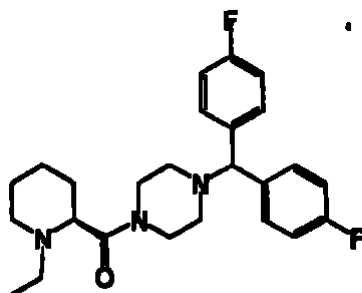
20 1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.25-7.05 (m, 5H), 4.65 (br.s, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.7-1.38 (m, 7H), 1.22 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.96 (t, 3H). MS (M+H): 315.4

25

50181944-021100

274
217

Example 7



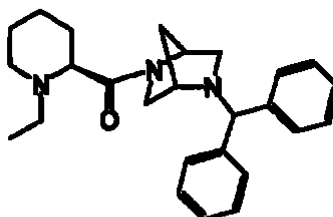
1-(4-[1,1-Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 25).

5

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.53 (m, 4H), 7.14 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.84 (br. s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

10

Example 8



15

1-[(1S, 4S)-5-(1,1-Diphenylmethyl)-5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 17).

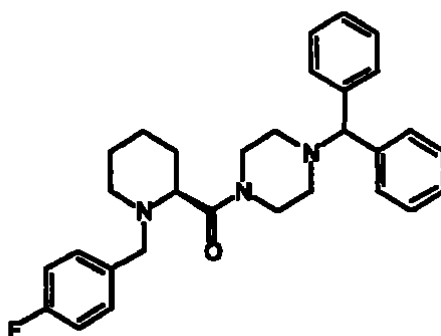
20

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.38 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 4.76 (s, 0.5H), 4.52 (s, 1H), 4.43 (s, 0.5H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22-2.98 (m, 2H), 2.85-2.46 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.92-1.10 (m, 9H), 1.02 & 0.97 (two t, 3H).

DOTT20-44618103

275
218

Example 9



1-[4-(1,1-Diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-[(S)-1-(4-
5 fluoro-benzyl)-piperidin-2-yl]-methanone (Compound 21).

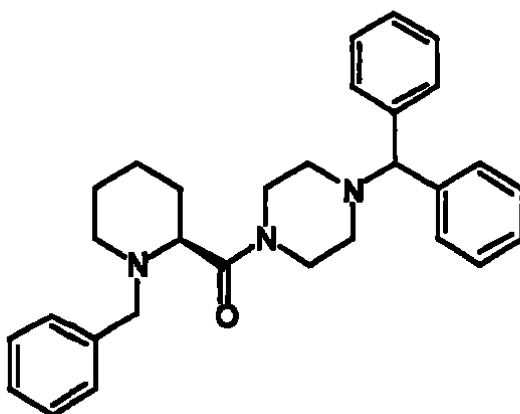
To a solution of 120 mg of 1-[4-(1,1-Diphenyl-
methyl)-piperazin-1-yl]-1-(S)-piperidin-2-yl-methanone
dihydrochloride (0.28 mmol, 1 equiv.) in 10 mL of
acetonitrile was added 300 mg of potassium carbonate
10 (2.17 mmol, 8 equiv.) and 200 μ L of 4-fluorobenzyl
bromide (1.6 mmol, 6 equiv.). The reaction was allowed to
stir at 25 °C for 1 hr and then concentrated to a white
solid which was extracted with dichloromethane and
concentrated to a pale yellow oil. The crude product was
15 purified by silica gel chromatography (20:1 methylene
chloride:methanol, R_f = 0.2), yielding 56 mg (0.118 mmol,
42% yield) of 1-[4-(1,1-Diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-
1-[(S)-1-(4-fluoro-benzyl)-piperidin-2-yl]-methanone as a
clear oil.

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35-7.05 (10 H, m, Ar), 6.90-
6.75 (4 H, m, Ar), 4.05 (1 H, s, Ph_2CH), 3.7 (1 H, d, m,
 ArCH_2), 3.5 (1 H, br s), 3.1 (1 H, m), 2.2 (4 H, br s),
1.5 (4 H, br s), 1.35 (3 H, br s), 1.1 (2 H, br s) ppm.
MS: 472.44(M+H) found.

001120-44618100

276
219

Example 10



1-((S)-1-Benzyl-piperidin-2-yl)-1-[4-(1,1-diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-methanone (Compound 20).

5 Compound 20 was prepared similarly to Compound 21, above, in Example 9.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.35-7.05 (15 H, m, Ar), 4.10 (1 H, s, PH₂CH), 3.8 (1 H, d, m, ArCH₂), 3.5 (3 H, br s), 3.1 (1 H, m), 2.85 (1 H, br s), 2.2 (4 H, br s), 1.5 (4 H, br s), 1.35 (3 H, br s), 1.1 (2 H, br s) ppm.
10 MS: 454.47 (M+H) found.

Example 11

Combinatorial Synthesis of Compounds Via Scheme 3

15 To N-ethylpipercolinic acid (0.157 g, 1.0 mmol) in 14 mL of dry CH₂Cl₂ was added pivaloyl chloride (0.121 g, 1.01 mmol) neat. After 1 hr, 1 mL of the resulting reaction solution was added to 14 wells of a reaction block containing morpholinomethyl polystyrene HL resin
20 (100 mg, 0.4 mmol) and the appropriate amine derivative (0.2 mmol) in 2 mL of dry CH₂Cl₂. After shaking for 12 hrs, polystyrene methyl isocyanate (80 mg, 0.1 mmol) was added and the reaction solution was shaken an additional 12 hrs. Filtration and evaporation afforded the crude
25 amide derivatives. Purification was accomplished with

DOT 120-44818109

272
220

solid phase extraction (SPE-C) with methanol and methanol/ammonia to give the desired product.

Compounds 1 and 2 were synthesized in this manner.

5

Example 12

Combinatorial Synthesis of Compounds Via Scheme 4

To N-cyclohexanecarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene resin (150 mg, 0.15 mmol) in the wells of a reaction block was added the appropriate carboxylic acid derivative (0.075 mmol) neat. To each well was added 3 ml of 1-benzhydrylpiperazine (0.05 mmol) in dry CH₂Cl₂. After shaking for 12 hrs, polystyrene methyl isocyanate (80 mg, 0.1 mmol) was added and the reaction solution was shaken an additional 12 hrs. Filtration and evaporation afforded the crude amide derivatives. Purification was accomplished with reverse phase HPLC with H₂O/acetonitrile (0.1 % TFA) to give the desired product as a trifluoroacetate salt.

Compounds 4, 7, 8 and 11 were synthesized in this manner.

Example 13

Neuroprotection Assay

The ventral mesencephalic region was dissected out of embryonic day 15 Sprague-Dawley rat embryos (Harlan), dissociated into single cell suspension by a combination of trypsinization and trituration (Costantini et al., Neurobiol Dis., pp. 97-106 (1998)). Dissociated VM cells were plated into poly-L-ornithine-coated 96-well plates at a density of 85,000 cells/well in 100 uL of DMEM supplemented with 18% heat-inactivated horse serum, 0.24% glucose, 2 mM glutamine and 50 u/ml penicillin/

00161944-021180

221

streptomycin and incubated in a 5% CO₂ incubator. After one day in culture (DIV1), the medium was replaced with 100 µL of a defined medium (DMEM supplemented with 1x N2 cocktail (Gibco-BRL), 0.12% glucose, 2 mM glutamine, and 50 units/ml penicillin/streptomycin) containing DMSO or various concentrations of the compounds of this invention. On DIV5, neuroexcitotoxic injury was induced by the addition of various concentrations of the glutamate receptor agonist NMDA (100-400 µM). Cultures were incubated with the neurotoxin for 20 hours and the effects of neurophilin compounds were assessed using high affinity ³H-dopamine uptake according to a procedure published by Park and Mytilineou [Brain Res., 599, pp. 83-97 (1992)].

The table below shows the results of this assay for various compounds of this invention.

Compound	EC ₅₀ (nM)	Compound	EC ₅₀ (nM)
2	C	21	A
7	A	25	B
11	C	27	C
15	A	28	A
16	B	30	A

In the table above, "A" designates an EC₅₀ of less than 100 nM; "B" designates an EC₅₀ of between 100 and 500 nM; and "C" designates an EC₅₀ of greater than 500 nM. All of the compounds tested above had EC₅₀ values of less than 1250 nM. It is expected that all compounds of this invention will show detectable activity in this assay.

While we have described a number of embodiments

50181944-021100

278
222

of this invention, it is apparent that our basic examples may be altered to provide other embodiments which utilize the compounds and methods of this invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention
5 is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments which have been represented by way of example.

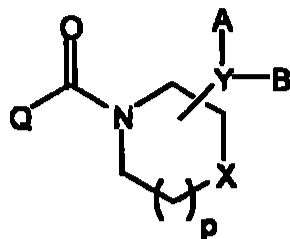
001120-44618108

270
223

CLAIMS

We claim:

1. A compound of the formula:



, wherein:

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

- a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;
- b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;
- c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;
- d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;
- e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;
- f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, -O, -N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and
- g. Q is not an indole or a pyroglutamic moiety, wherein

50181944-021100

271
224

each R¹ is independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo,

0011944-021100

272
225

hydroxy, nitro, $-\text{SO}_3\text{H}$, $=\text{O}$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_1-C_6) -straight or branched alkenyl, $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl], $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkenyl], O -benzyl, O -phenyl, 1,2-methylenedioxy, $-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$, carboxyl, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides;

each of R^3 and R^4 are independently selected from (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_2-C_6) -straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R^3 and R^4 are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

R^2 is selected from hydrogen, (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, or (C_2-C_6) -straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C , N , $\text{N}(\text{R}^2)$, O , S , $\text{S}(\text{O})$, or $\text{S}(\text{O})_2$;

Y is selected from a bond, (C_1-C_6) -straight or branched) alkyl, or (C_2-C_6) -straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH_2 groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})$ or $\text{N}(\text{R})$;

P is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from hydrogen or Ar ; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring

60381944-021100

structure may be linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

2. The compound according to claim 1, wherein Q is a 5 to 6 membered partially unsaturated or fully saturated heterocyclic ring, wherein one ring atom is nitrogen and the other ring atoms are carbon.

3. The compound according to claim 1, wherein R¹ is selected from (C₁-C₆)-straight alkyl, or (C₁-C₆)-straight alkyl-Ar.

4. The compound according to claim 3, wherein R¹ is selected from methyl, ethyl, benzyl, chlorobenzyl, dichlorobenzyl, bromobenzyl, fluorobenzyl, or methoxybenzyl.

5. The compound according to claim 1, wherein:

p is 0 or 1; and

X is C or N.

6. The compound according to claim 1, wherein Y is a bond or -CH.

7. The compound according to claim 1, wherein one of A or B is selected from phenyl or pyridyl and the other of A or B is selected from hydrogen, phenyl or pyridyl.

8. The compound according to claim 1, wherein

50181944-021100

234
227

said compound is selected from any one of compounds 1, 2, 4, 7, 8, 11, 15-17, 20, 21, or 24-31, set forth in Table 1.

9. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 in an amount sufficient to stimulate nerve growth or prevent neurodegeneration; and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. The composition according to claim 9, additionally comprising a neurotrophic factor.

11. The composition according to claim 9, wherein said neurotrophic factor is selected from nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives such as gIGF-1 and Des(1-3)IGF-I, acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5).

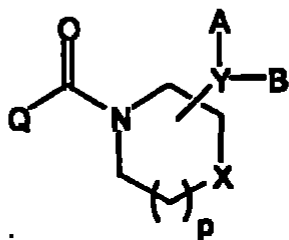
12. The composition according to claim 9, wherein said composition is formulated for oral or parenteral administration to a patient.

13. The composition according to claim 10, wherein said composition is formulated for oral or parenteral administration to a patient.

50121344-021100

375
228

14. A method for promoting neuronal repair or preventing neuronal damage in a patient or in an ex vivo nerve cell comprising the step of administering to said patient or said cell an amount of a compound sufficient to promoting neuronal repair or preventing neuronal damage, wherein said compound has the formula:



, wherein:

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

- a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;
- b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;
- c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;
- d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;
- e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹; and
- f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, -O-, -N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl

DDI2N-44618105

or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; wherein

each R¹ is independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

DDT-44-18105

230

each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{O}$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_1-C_6) -straight or branched alkenyl, $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl], $\text{O}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkenyl], O -benzyl, O -phenyl, 1,2-methylenedioxy, $-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$, carboxyl, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides;

each of R^3 and R^4 are independently selected from (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_2-C_6) -straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R^3 and R^4 are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

R^2 is selected from hydrogen, (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, or (C_2-C_6) -straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C , $\text{N}(\text{R}^2)$, N , O , S , $\text{S}(\text{O})$, or $\text{S}(\text{O})_2$

Y is selected from a bond, (C_1-C_6) -straight or branched) alkyl, or (C_2-C_6) -straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH_2 groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})$ or $\text{N}(\text{R})$;

P is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from

DDT20-446T 103

238
231

hydrogen or Ar; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure may be linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

15. The method according to claim 14, wherein Q is a 5 to 6 membered partially unsaturated or fully saturated heterocyclic ring, wherein one ring atom is nitrogen and the other ring atoms are carbon.

16. The method according to claim 14, wherein R¹ is selected from (C₁-C₆)-straight alkyl, or (C₁-C₆)-straight alkyl-Ar.

17. The method according to claim 16, wherein R¹ is selected from methyl, ethyl, benzyl, chlorobenzyl, dichlorobenzyl, bromobenzyl, fluorobenzyl, or methoxybenzyl.

18. The method according to claim 14, wherein: p is 0 or 1; and X is N or C.

19. The method according to claim 14, wherein Y is a bond or -CH.

20. The method according to claim 14, wherein one of A or B is selected from phenyl or pyridyl and the other of A or B is selected from hydrogen, phenyl or pyridyl.

21. The method according to claim 14, wherein

00121944-021100

231
232

said compound is selected from any one of compounds 1, 2, 4, 7, 8, 11, 15-17, 20, 21, or 24-31, set forth in Table 1.

22. The method according to claim 14, comprising the additional step of administering to said patient a neurotrophic factor either as part of a multiple dosage from together with said compound or as a separate dosage form.

23. The method according to claim 22, wherein said neurotrophic factor is selected from nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives such as gIGF-1 and Des(1-3)IGF-I, acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5).

24. The method according to claim 14, wherein said method is used to treat a patient suffering from a disease selected from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders,

001120.44.021103

240
233

Alzheimer's disease, Gullain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic crush, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve crush and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia..

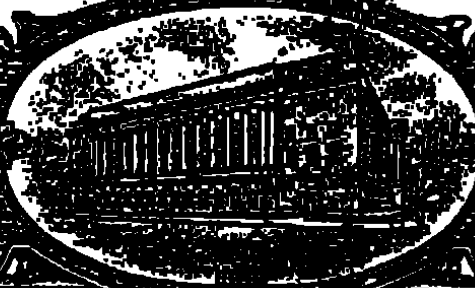
DOTTED-44-021100

24
234

ABSTRACT

The present invention relates to piperazine and piperidine derivatives, which are especially useful for treating or preventing neuronal damage, particularly damage associated with neurological diseases. These compounds are also useful for stimulating nerve growth. The invention also provides compositions comprising the compounds of the present invention and methods of utilizing those compositions for treating or preventing neuronal damage or for stimulating nerve growth.

50181944-021100



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de enero de 2001

**LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY
UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE
CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE
PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.**

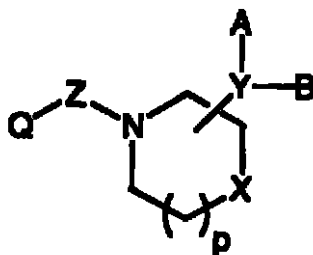
NÚMERO DE SOLICITUD: 60/181,944
FECHA DE PRESENTACIÓN: 11 de febrero de 2000



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

N. WILLIAMS
Oficial certificador

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;

b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;

c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;

d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S (O) o S(O)₂;

e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;

248
237

f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenilo o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; y

g. Q no es un indol o una porción piroglutámica, en donde

Cada R¹ es independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo cicloalquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH₂ de dichas cadenas de alquil, alquenilo, o alquinilo, en R₁ son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R¹ está unido al nitrógeno, el grupo CH₂ del R¹ unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azuleno, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienil, 3-tienilo, 2-

piridil , 3-piridilo, 4-piridil , pirr lilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolil , pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5- pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritianoilo, indolisinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, cinolinilo, eftalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 hétéroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquenilo (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquenil C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo

C_1-C_6 -recto o ramificado o alqueno C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas, N,N-di-(alquil C_1-C_6 -recto o ramificado o alqueno C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, alqueno o alquino (C_2-C_6)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R^3 y R^4 son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alqueno o alquino (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alqueno o alquino (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alqueno o alquino está opcional e independientemente reemplazado con O, As, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $N(R_2)$;

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; o uno de A o B está ausente; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C₁-C₄ recto o un alquenoilo C₂-C₄ recto para crear una porción bicíclica.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde Q se selecciona a partir de un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros parcialmente insaturados o completamente saturados en donde un átomo del anillo es nitrógeno y los otros átomos de anillo son carbono.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona a partir de alquilo recto con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo-Ar recto (C₁-C₆).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹ se selecciona a partir de metilo, etilo, bencilo, clorobencilo, diclorobencilo, bromobencilo, fluorobencilo, o metoxibencilo.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde:

p es 0 o 1; y

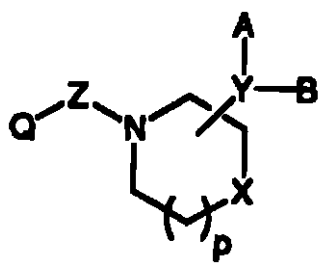
x es C o N.

248
241

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un enlace o -CH.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de A o B es seleccionado a partir de fenilo o piridilo y el otro A o B se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, o piridilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 4, 7, 8, 11, 15-17, 20, 21, o 24-31, de la tabla 1.
9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento del nervio o impedir la neurodegeneración; y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, que adicionalmente comprende un factor neurotrófico.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho factor neurotrófico se selecciona a partir del factor de crecimiento de nervio (NGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento

derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrópico derivado de línea de célula glial (GDNF), neurotrofin-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.
14. Un método para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal en un paciente o en una célula de nervio ex vivo que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o a dicha célula una cantidad de un compuesto suficiente para promover la reparación neuronal o para impedir el daño neuronal, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

- a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;
- b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;
- c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;
- d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S(O) o S(O)₂;
- e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;
- f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenil o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; en donde

Cada R^1 es independientemente seleccionado de alquilo (C_1-C_{10})-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido- (C_1-C_{10})-recto o ramificado, alqueno o alquilo (C_2-C_{10})-recto o ramificado, o alqueno o alquino Ar-sustituido- (C_2-C_{10})-recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH_2 de dichas cadenas de alquilo, alqueno, o alquino, en R_1 son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R^1 está unido al nitrógeno, el grupo CH_2 del R^1 unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenilo, azuleno, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinil, 1,3,5-tritiano, indolisinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, eftalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinil, o cualquier

242
245

otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 hétéroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquénilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquénilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquénilo (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquénilo C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquénilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alquénilo C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquénilo o alquínilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R³ y R⁴ son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

243
246

R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $N(R_2)$;

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C_1-C_4 recto o un alquenilo C_2-C_4 recto para crear una porción bicíclica.

15. El método de acuerdo a la reivindicación 14, en donde Q se selecciona a partir de un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros parcialmente insaturados o completamente saturados en donde un átomo del anillo es nitrógeno y los otros átomos de anillo son carbono.

- 16.El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R^1 se selecciona a partir de alquilo recto con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo-Ar recto (C_1-C_6).
- 17.El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde R^1 se selecciona a partir de metilo, etilo, bencil, clorobencilo, diclorobencilo, bromobencilo, fluorobencilo, o metoxibencilo.
- 18.El método de acuerdo a la reivindicación 14, en donde p es 0 o 1; y X es C o N.
- 19.El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde Y es un enlace o -CH.
- 20.El método de la reivindicación 14, en donde uno de A o B es seleccionado a partir de fenilo o piridilo y el otro A o B se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo, o piridilo.
- 21.El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos 1, 2, 4, 7, 8, 11, 15-17, 20, 21, o 24-31, de la tabla 1.
- 22.El método de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un factor neurotrófico sea como parte de una

dosificación múltiple junto con dicho compuest o como una forma de dosificación separada.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho factor neurotrófico es seleccionado del factor de crecimiento del nervio (MGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncad s activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotrópicos ciliares (CNTF), factor neurotrópico derivado de la línea de célula glial (GDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

24. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, diastrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada vulvar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette,

esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

252
250

PA 258065



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 22, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/247,330

FILING DATE: November 10, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

L. Edelen

L. EDELEN
Certifying Officer

11-13-00

A/P 258

251

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

PTO/IB/16 (8-00)

Approved for use through 10/1/2002. GPO 6881-3002

U.S. Patent and Trademark Office, U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(a).

INVENTOR(S)					
Given Names (first and middle (if any))		Family Name or Surname		Residence (City and either State or Foreign Country)	
Ronald Charles		Tomlinson		Marlborough, MA	
David Jeffrey		Lauffer		Stow, MA	
Michael		Mullican		Needham, MA	
☐ Additional inventors are being named on the _____, separately numbered sheets attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)					
PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR Type Customer Number here					
☒ Firm or Individual Name		Andrew S. Marks, Esq.			
Address		Vertex Pharmaceuticals Inc.			
Address		130 Waverly Street			
City		Cambridge	State	MA	ZIP 02139-4242
Country		US	Telephone	617-577-6692	Fax 617-577-6680
ENCLOSED APPLICATION PAPER (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages		99		☐ CD(s), Number	
☐ Drawing(s) Number of Sheets				☒ Other (specify)	
☐ Application Data Sheet. See 37 CFR 1.78				Cert. of Mailing Postcard	
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT					
☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.				FILING FEE AMOUNT (\$)	
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees				\$150.00	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:		500725			
☐ Payment by credit card. Form PTO-6038 is attached.					
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____					

Respectfully submitted,

SIGNATURE

TYPED or PRINTED NAME

TELEPHONE

Andrew S. Marks

617-577-6692

Date

11/10/00

REGISTRATION NO.

(if appropriate)

DocId Number:

33,259

VPI/00-105 PROV 2

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

This collection of information is required by 37 CFR 1.51. The information is used by the public to file (and by the PTO to process) a provisional application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 8 hours to complete, including gathering, preparing, and submitting the complete provisional application to the PTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, Washington, D.C. 20231. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

279
252

PIPERAZINE AND PIPERIDINE DERIVATIVES

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to piperazine and
5 piperidine derivatives, which are especially useful for
treating or preventing neuronal damage, particularly
damage associated with neurological diseases. These
compounds are also useful for stimulating nerve growth.
The invention also provides compositions comprising the
10 compounds of the present invention and methods of
utilizing those compositions for treating or preventing
neuronal damage or for stimulating nerve growth.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Neurological diseases are associated with the
15 death of or injury to neuronal cells. Typical treatment
of neurological diseases involves drugs capable of
inhibiting neuronal cell death. A more recent approach
involves the promotion of nerve regeneration by promoting
neuronal growth.

20 Neuronal growth, which is critical for the
survival of neurons, is stimulated in vitro by nerve
growth factors (NGF). For example, Glial Cell
Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) demonstrates
neurotrophic activity both, in vivo and in vitro, and is
25 currently being investigated for the treatment of
Parkinson's disease. Insulin and insulin-like growth
factors have been shown to stimulate growth of neurites
in rat pheochromocytoma PC12 cells and in cultured
sympathetic and sensory neurons [Recio-Pinto et al., J.
30 Neurosci., 6, pp. 1211-1219 (1986)]. Insulin and

60247330.111000

253

insulin-like growth factors also stimulate the
regeneration of injured motor nerves *in vivo* and *in vitro*
[Near et al., Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 89, 11716-11720
(1992); and Edbladh et al., Brain Res., 641, pp. 76-82
5 (1994)]. Similarly, fibroblast growth factor (FGF)
stimulates neural proliferation [D. Gospodarowicz et al.,
Cell Differ., 19, p. 1 (1986)] and growth [M. A. Walter
et al., Lymphokine Cytokine Res., 12, p. 135 (1993)].

There are, however, several disadvantages
10 associated with the use of nerve growth factors for
treating neurological diseases. They do not readily
cross the blood-brain barrier. They are unstable in
plasma and they have poor drug delivery properties.

Recently, small molecules have been shown to
15 stimulate neurite outgrowth *in vivo*. In individuals
suffering from a neurological disease, this stimulation
of neuronal growth protects neurons from further
degeneration, and accelerates the regeneration of nerve
cells. For example, estrogen has been shown to promote
20 the growth of axons and dendrites, which are neurites
sent out by nerve cells to communicate with each other in
a developing or injured adult brain [(C. Dominique
Toran-Allerand et al., J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,
56, pp. 169-78 (1996); and B. S. McEwen et al., Brain
25 Res. Dev. Brain. Res., 87, pp. 91-95 (1995)]. The
progress of Alzheimer's disease is slowed in women who
take estrogen. Estrogen is hypothesized to complement NGF
and other neurotrophins and thereby help neurons
differentiate and survive.

30 Other target sites for the treatment of
neurodegenerative disease are the immunophilin class of
proteins. Immunophilins are a family of soluble proteins

60247330-111000

291
254

that mediate the actions of immunosuppressant drugs such as cyclosporin A, FK506 and rapamycin. Of particular interest is the 12 kDa immunophilin, FK-506 binding protein (FKBP12). FKBP12 binds FK-506 and rapamycin, leading to an inhibition of T-cell activation and proliferation. Interestingly, the mechanism of action of FK-506 and rapamycin are different. For a review, see, S. H. Solomon et al., Nature Med., 1, pp. 32-37 (1995). It has been reported that compounds with an affinity for FKBP12 that inhibit that protein's rotomase activity possess nerve growth stimulatory activity. [Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, pp. 3191-3195 (1994)]. Many of these such compounds also have immunosuppressive activity.

FK506 (Tacrolimus) has been demonstrated to act synergistically with NGF in stimulating neurite outgrowth in PC12 cells as well as sensory ganglia [Lyons et al. (1994)]. This compound has also been shown to be neuroprotective in focal cerebral ischemia [J. Sharkey and S. P. Butcher, Nature, 371, pp. 336-339 (1994)] and to increase the rate of axonal regeneration in injured sciatic nerve [B. Gold et al., J. Neurosci., 15, pp. 7509-16 (1995)].

The use of immunosuppressive compounds, however, has drawbacks in that prolonged treatment with these compounds can cause nephrotoxicity [Kopp et al., J. Am. Soc. Nephrol., 1, p. 162 (1991)], neurological deficits [P.C. DeGroen et al., N. Eng. J. Med., 317, p. 861 (1987)] and vascular hypertension [Kahan et al., N. Eng. J. Med., 321, p. 1725 (1989)].

Sub-classes of FKBP binding compounds which inhibit rotomase activity, but which purportedly lack

5024733 - 1100

immunosuppressive function have been disclosed for use in stimulating nerve growth and for neuroprotection [see, United States patent 5,614,547; WO 96/40633; WO 96/40140; WO 97/16190; WO 98/13343; WO 98/13355; WO 98/29116; WO 98/29117; WO 98/35675; WO 98/37882; WO 98/37885; J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 94, pp. 2019-23 (1997); and G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, pp. 1785-90 (1997)].

Stimulation of neural axons in nerve cells by piperidine derivatives is described in WO 96/41609. Clinical use of the piperidine and pyrrolidine derivatives known so far for stimulating axonal growth has not been promising, as the compounds are unstable in plasma and do not pass the blood-brain barrier in adequate amounts.

More recently, classes of compounds which lack the ability to bind FKBP and lack immunosuppressive function have been described for use in stimulating nerve growth and preventing neurodegeneration [see, WO 98/20891; WO 98/20892; WO 98/20893 and WO 99/10340

Though a wide variety of compounds for treating or preventing neurological degenerative diseases have been described, only two of these are currently in clinical trials and none have been approved for commercialization. And while compounds which share certain structural similarities to the compounds disclosed herein have been described in United States patent Nos. 4,115,569 and 4,374,990, neither of those patents specifically teach or suggest the compounds of the present invention, nor is there any teaching that such compounds would have utility in stimulating nerve growth or preventing neurodegeneration.

50247330-11000

256

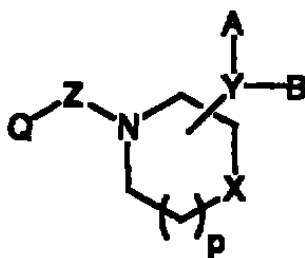
Thus, there remains a need for the discovery and design of new compounds and compositions that have the ability to prevent and/or treat neuronal damage associated with neuropathologic conditions.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds having formula (I):

A compound of the formula:



, wherein:

10

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;

15

b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;

c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;

d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;

20

e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;

f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, =O, =N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-

25

substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-

50247330.11000

257

straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and

5 g. Q is not an indole or a pyroglutamic moiety, wherein

each R¹ is independently selected from (C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, (C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein
15 when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, 20 oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 25 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinolinyl, 30 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any

60247330-111000

other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

- 5 each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, =O, -SO₃H, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl], O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkenyl], O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, -N(R³)(R⁴), carboxyl, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides;

- 15 each of R³ and R⁴ are independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

- 20 each R² is independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C(R²)₂, N(R²), N, O, S, S(O), or S(O)₂

- 30 Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said

000111-082420

846
259

alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²);

Z is -C(O)- or -CH₂-

5 p is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from hydrogen or Ar; or one of A or B is absent; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure are optionally linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a
10 bicyclic moiety.

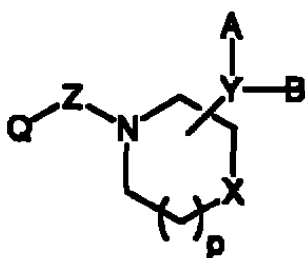
In another embodiment, the invention provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I). These compositions may be utilized in
15 methods for promoting neuronal repair or preventing neuronal damage in a patient or in an ex vivo nerve cell. More particularly, the methods of this invention are useful in treating various neurological diseases. Examples of such diseases include peripheral nerve
20 destruction due to physical injury or diseases such as diabetes; physical injuries to the central nervous system (e.g., brain or spinal cord); stroke; neurological disturbances due to nerve degeneration, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and
25 amyotrophic lateral sclerosis.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compounds having formula (I):

60247330.111000

24A
260



I), wherein:

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

- a. each ring is independently partially
5 unsaturated or fully saturated;
- b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;
- c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;
- 10 d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;
- e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;
- f. one to five hydrogen atoms in Q are
15 optionally and independently replaced with halo, -OH, =O, =N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-
20 straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and
- g. Q is not an indole or a pyroglutamic
25 moiety, wherein
each R¹ is independently selected from (C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₁₀)-straight or branched alkyl, (C₂-C₁₀)-straight or branched

60247330-111000

alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₁₀)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein
5 when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ directly bound to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-
10 thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl,
15 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl,
20 benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring
25 system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo,
30 hydroxy, nitro, =O, -SO₂H, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl, O-[(C₁-C₆)-straight or

50247330-111000

249
262

branched alkyl], O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkenyl], O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, - N(R³)(R⁴), carboxyl, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N-di-

5 (C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) or sulfonamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides;

10 each of R³ and R⁴ are independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered

15 heterocyclic ring;

each R² is independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C(R²)₂, N(R²), N, O, S, S(O), or

20 S(O)₂;

Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and

25 independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R);

p is 0, 1 or 2;

Z is -C(O)- or -CH₂-;

each of A and B is independently selected from

30 hydrogen or Ar; or one of A and B is absent; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure may be linked to one another via a C₁-C₄

60247330-111000

straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

The term "ring atom", as used herein, refers to a backbone atom that makes up the ring. Such ring atoms are selected from C, N, O or S and are bound to 2 or 3 other such ring atoms (3 in the case of certain ring atoms in a bicyclic ring system). The term "ring atom" does not include hydrogen.

The above compounds specifically exclude those compounds in which Q is an indole or a pyroglutamic moiety. Such compounds are known in the art and are not within the scope of the compounds of the present invention. Compounds of formula (I) containing an indole at position Q are described in European Patent Publication 0 624 575 and in C. Kuehm-Caubere et al., J. Med. Chem., 40, pp. 1201-10 (1997), and are said to be inhibitors of low density lipoproteins (LDL) and membrane lipid oxidation. Compounds containing a pyroglutamide at Q are described in United States Patent 5,102,882 and are said to be useful as nootropics.

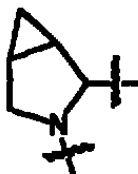
Applicants believe that compounds in which Q is an indole or a pyroglutamide will possess nerve growth stimulatory activity and/or protect against neurodegeneration. Such activity is not disclosed or suggested in the prior art. As such, the methods of the present invention do not exclude the use of compounds wherein Q is an indole or pyroglutamide moiety.

According to a preferred embodiment of the present invention, Q in a compound of formula (I) is selected from a 5 to 6 membered partially unsaturated or fully saturated heterocyclic ring containing a single nitrogen ring atom and four to five carbon ring atoms,

60247330.11000

271
264

wherein said ring is optionally fused to a three-membered ring. Even more preferred is when Q is piperidyl,



pyrrolidyl or (3-Azabicyclo[3.1.0]hexyl). Most preferred is when Q is piperidyl or pyrrolidyl optionally substituted at one of the ring carbons with phenyl, methyl or hydroxy or 3-Azabicyclo[3.1.0]hexyl.

According to one preferred embodiment, Z is -C(O)-.

According to another preferred embodiment, R¹ is selected from (C₁-C₆)-straight alkyl, or (C₁-C₆)-straight alkyl-Ar. Even more preferred is when R¹ is selected from methyl, ethyl, benzyl, chlorobenzyl, dichlorobenzyl, bromobenzyl, fluorobenzyl or methoxybenzyl. Most preferred is when R¹ is selected from methyl, ethyl, 3-methyl-but-2-enyl, benzyl, 3-methoxy benzyl, or 3-fluoro benzyl.

In yet another preferred embodiment, p is 0 or 1; and X is C or N. More preferably p is 1.

In another preferred embodiment of the compound of formula (I), Y is a bond, -O- or -CH.

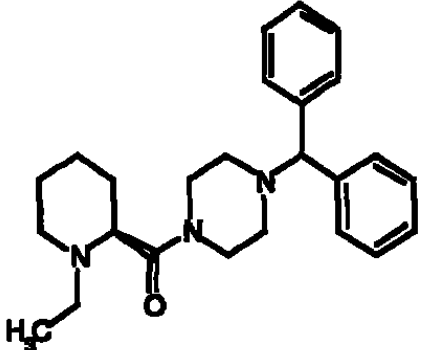
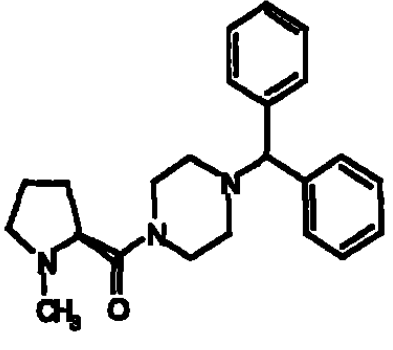
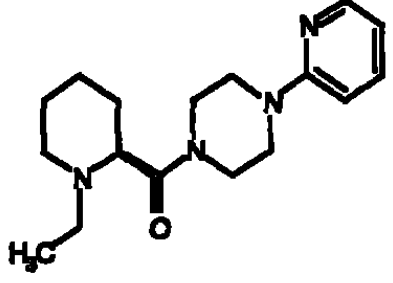
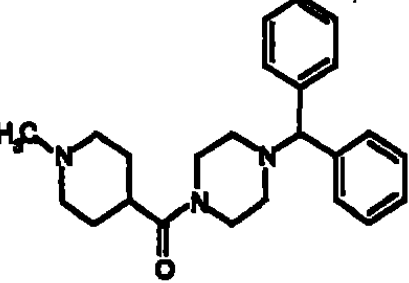
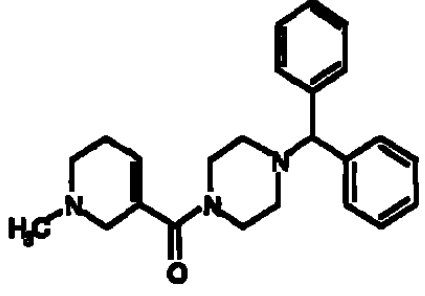
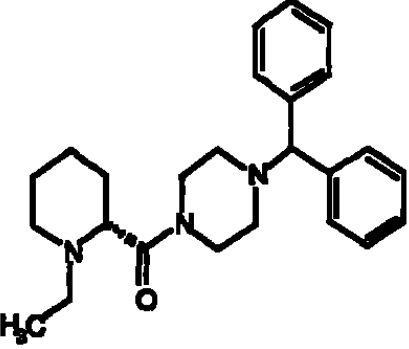
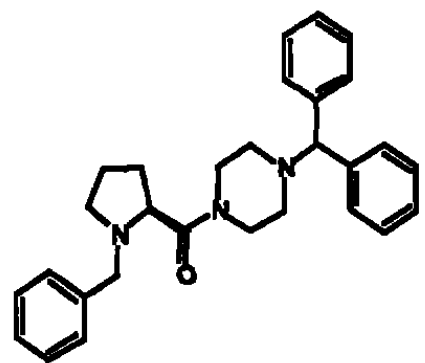
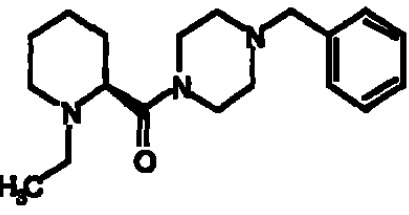
According to another preferred embodiment, one of A or B is selected from phenyl or pyridyl and the other of A or B is selected from hydrogen, phenyl or pyridyl. Even more preferred is when one of A or B is selected from phenyl, fluorophenyl, chlorophenyl or dichlorophenyl and the other is selected from phenyl, fluorophenyl, hydrogen or is absent.

Some of the more preferred embodiments of this invention are the compounds listed in Table 1, below and

60247330-11000

272
265

the compounds set forth in the Examples.

1		8	
2		11	
4		15	
7		18	

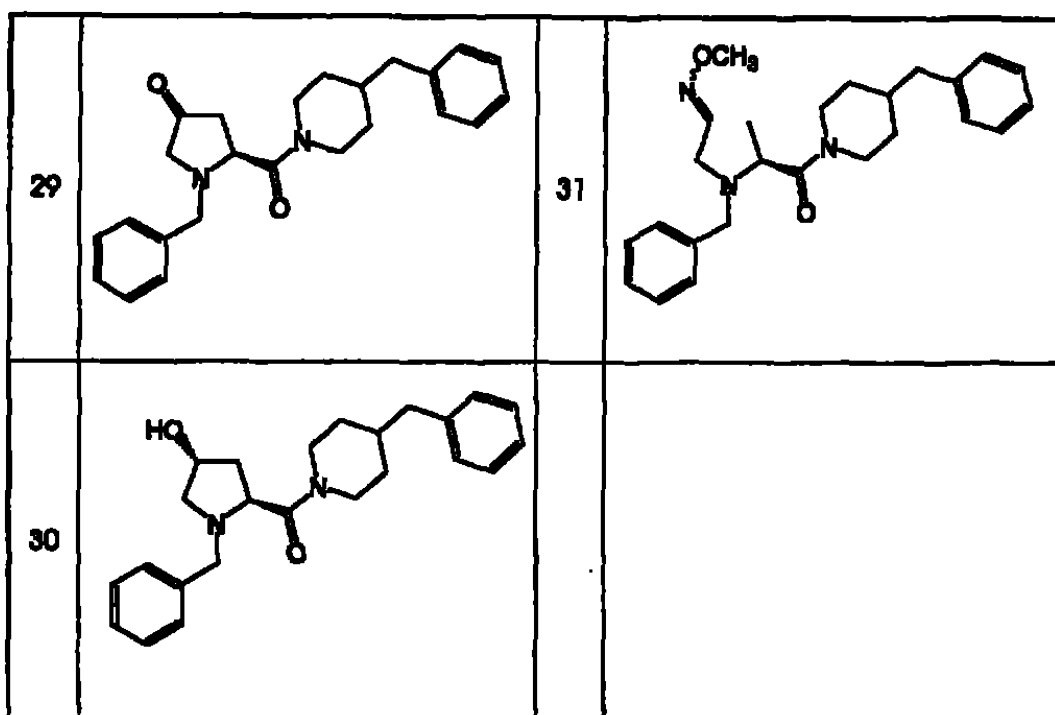
60247330-111000

276
266

17		25	
20		26	
21		27	
24		28	

000111-088442 9

277
267



Even more preferred are compounds 1, 7, 15, 20, 21, 26, 28, 30, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 58, 60, 65, 69, 100, 101, 102, 205, 206, 221, 223, 225, 238, 240, 242, or 246.

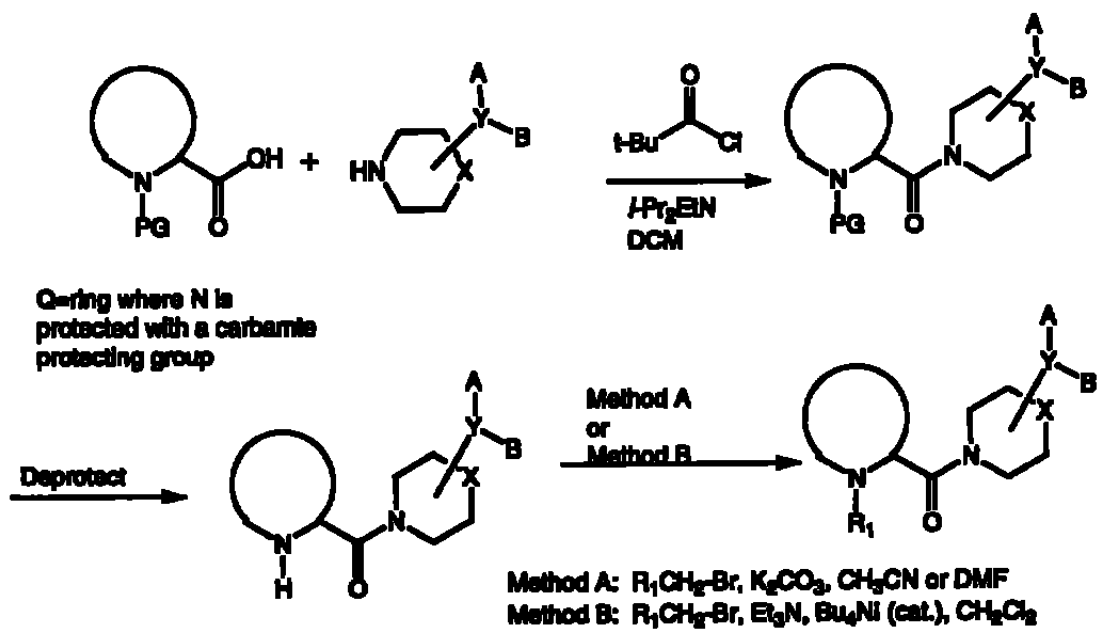
The compounds of formula (I) may be stereoisomers, geometric isomers or stable tautomers. The invention envisions all possible isomers, such as E and Z isomers, S and R enantiomers, diastereoisomers, racemates, and mixtures of those.

The compounds of the present invention may be readily prepared using known synthetic methods. For example, compounds of formula (I) may be prepared as shown below in any of Schemes 1 through 7:

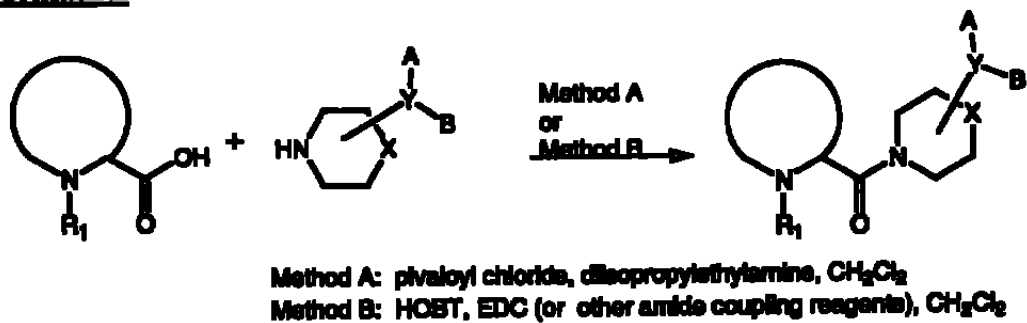
50247330-111000

27
268

SCHEME 1

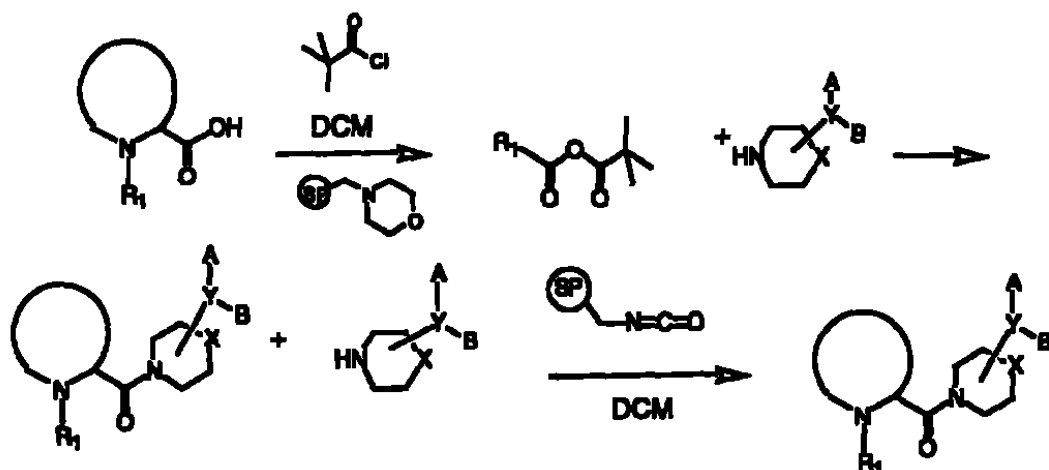


SCHEME 2

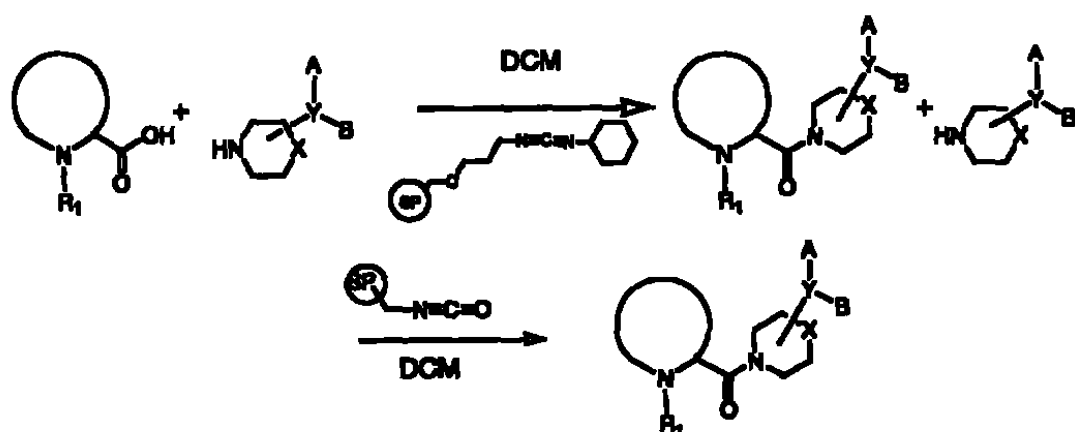


60247330-111000

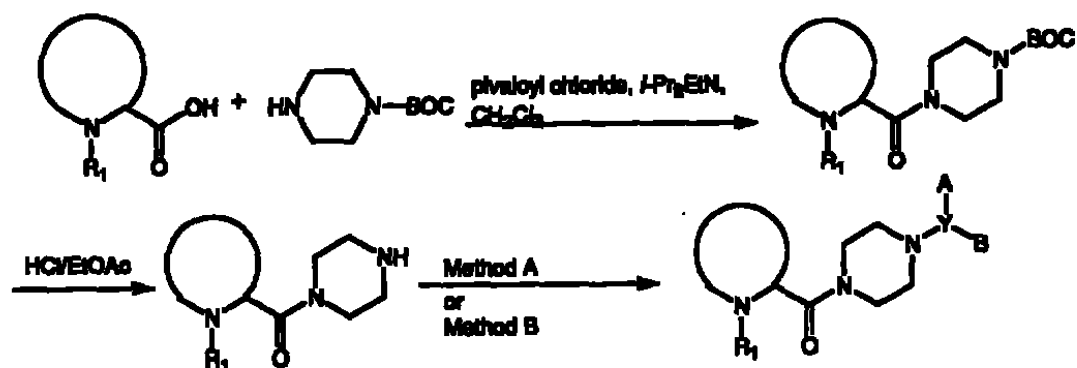
SCHEME 3



SCHEME 4

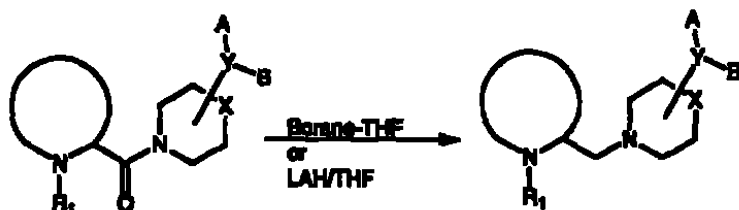


SCHEME 5

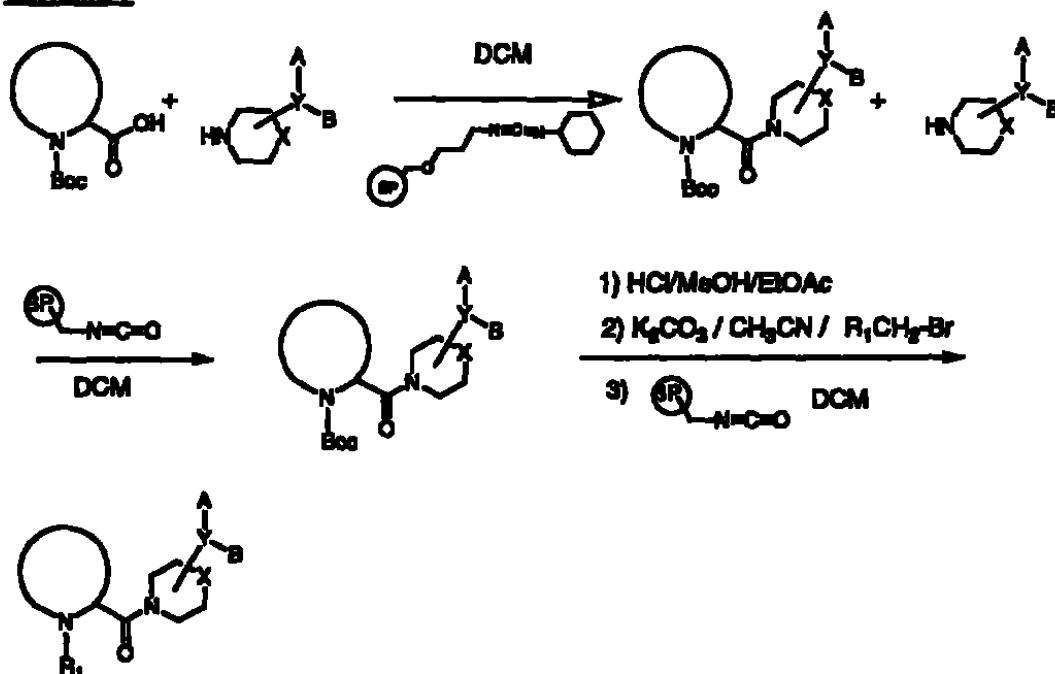


Method A (when Y=CO or SO₂): Cl-Y(A)B, *i*-Pr₃EN, CH₂Cl₂
 Method B (when Y=bond or sp³ carbon): Br(or Cl)-Y(A)B, K₂CO₃, CH₃CN (or DMF)

SCHEME 6



SCHEME 7



In the 7 schemes depicted above, the following abbreviations are used: $tBu-C(O)-Cl$ = pivaloyl chloride; iPr_2EtN = diisopropylethylamine; DCM = dichloromethane; HCl = hydrogen chloride gas; EtOAc = ethyl acetate; Et_3N = triethylamine; DMF = dimethylformamide; THF = tetrahydrofuran; MeOH = methanol; Bu_4NI = tetrabutylammonium iodide; HOBT = N-hydroxybenzotriazole; EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; LAH = Lithium aluminum hydride. Schemes 3, 4 and 7 are combinatorial chemistry type wherein reactants linked to a polystyrene solid support ("SP")

278
221

are used.

Each of these schemes are described in more detail in the Example section.

One of skill in the art will be well aware of analogous synthetic methods for preparing compounds of formula (I).

The nerve growth stimulatory activity of the compounds of this invention may be initially assayed using several cell culture assays known in the art. For example, the compounds of this invention may be tested in a neurite outgrowth assay using pheochromocytoma PC12 cells as described by Lyons et al., PNAS, 91, pp. 3191-3195 (1994). A similar assay may be carried out in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Alternatively, the chick dorsal root ganglia assay described in United States patent 5,614,547 or in G. S. Hamilton et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1997) and references cited therein, may be utilized.

The compounds of this invention may also be assayed for nerve growth stimulatory activity in vivo using a mouse model of Parkinson's disease [J. P. Steiner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp. 2019-23 (1997), United States patent 5,721,256] or following surgical sciatic nerve crush in rats.

The neuroprotective activity of the compounds of this invention may be assayed using rat embryo ventral mesencephalic cells in culture which are subsequently exposed to the glutamate receptor agonist NMDA. This assay is described in detail in the example section.

According to another embodiment, this invention provides compositions comprising a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

60247330.11000

60247330, 111000

20

30

282
273

neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). The most preferred neurotrophic factor in the compositions of this invention is NGF.

5 As used herein, the described compounds used in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, are defined to include pharmaceutically acceptable derivatives thereof. A "pharmaceutically acceptable derivative" denotes any pharmaceutically
10 acceptable salt, ester, or salt of such ester, of a compound of this invention or any other compound which, upon administration to a patient, is capable of providing (directly or indirectly) a compound of this invention, or a metabolite or residue thereof, characterized by the
15 ability to promote repair or prevent damage of neurons from disease or physical trauma.

 If pharmaceutically acceptable salts of the described compounds are used, those salts are preferably derived from inorganic or organic acids and bases.

20 Included among such acid salts are the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate,
25 glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, palmoate, pectinate, persulfate,
30 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate. Base salts include ammonium salts, alkali

60247330.111000

271
274

metal salts, such as sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases, such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids
5 such as arginine, lysine, and so forth. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl
10 sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides, such as benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

15 The described compounds utilized in the compositions and methods of this invention may also be modified by appending appropriate functionalities to enhance selective biological properties. Such modifications are known in the art and include those
20 which increase biological penetration into a given biological system (e.g., blood, lymphatic system, central nervous system), increase oral availability, increase solubility to allow administration by injection, alter metabolism and alter rate of excretion.

25 The compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous,
30 intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques.

60247330.111000

282
275

Preferably, the compositions are administered orally, intraperitoneally or intravenously.

Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension.

- 5 These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally
- 10 acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed
- 15 as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural
- 20 pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as Ph. Hely or similar alcohol.

- 25 The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. In the case of tablets for oral use, carriers which are
- 30 commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. For oral administration in a capsule

50247330.11000

form, useful diluents include lactose and dried corn starch. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, 5 flavoring or coloring agents may also be added.

Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These can be prepared by mixing the agent with a suitable 10 non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

15 The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal 20 tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

Topical application for the lower intestinal tract can be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation.

25 Topically-transdermal patches may also be used.

For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical 30 administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol,

60247330-111000

274
272

polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions can be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

10 For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as
15 benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or
20 inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well-known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability,
25 fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

The amount of both a described compound and the optional neurotrophic factor that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form
30 will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions should be formulated so that a dosage of

60247330-11000

278

between 0.01 - 100 mg/kg body weight/day of the described compound can be administered. If a neurotrophic factor is present in the composition, then a dosage of between 0.01 µg - 100 mg/kg body weight/day of the neurotrophic factor can be administered to a patient receiving these compositions.

It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, rate of excretion, drug combination, and the judgment of the treating physician and the severity of the particular disease being treated. The amount of active ingredients will also depend upon the particular described compound and neurotrophic factor in the composition.

According to another embodiment, this invention provides methods for promoting repair or preventing neuronal damage in vivo or in an ex vivo nerve cell. Such methods comprise the step of treating nerve cells, glial cells, chromaffin cells or stem cells with any of the compounds described above. Preferably, this method promotes repair or prevents neuronal damage in a patient, and the compound is formulated into a composition additionally comprising a pharmaceutically acceptable carrier. The amount of the compound utilized in these methods is between about 0.01 and 100 mg/kg body weight/day.

According to an alternate embodiment, the method of promoting repair or preventing neuronal damage comprises the additional step of treating nerve cells

60247330-111000

286
279

with a neurotrophic factor, such as those contained in the pharmaceutical compositions of this invention. This embodiment includes administering the compound and the neurotrophic agent in a single dosage form or in
5 separate, multiple dosage forms. If separate dosage forms are utilized, they may be administered concurrently, consecutively or within less than about 5 hours of one another.

According to another embodiment, the methods of
10 this invention are used to stimulate axonal growth in nerve cells. The compounds are, therefore, suitable for treating or preventing neuronal damage caused by a wide variety of diseases or physical traumas. These include, but are not limited to, Alzheimer's disease, Parkinson's
15 disease, ALS, Huntington's disease, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, peripheral neuropathies including chemoneuropathies, sciatic injury, spinal cord
20 or brain injuries, facial nerve damage, nerve damage associated with surgery or chemotherapy, retinopathy, macular degeneration, depression or schizophrenia.

The methods of this invention used to stimulate axonal growth in nerve cells are also useful in
25 increasing nerve graft survival and differentiation, increasing stem cell transplant survival and differentiation, and in increasing glial cell transplant survival and differentiation,

In a particularly preferred embodiment of the
30 invention, the method is used to treat a patient suffering from trigeminal neuralgia, glosspharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular

60247330-111000

280

- dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet
- 5 destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Guillain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome,
- 10 multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic injury, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve injury
- 15 and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia.
- 20 More preferably, the compositions of the present invention are used for treating Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, stroke, neuralgias, muscular atrophies, and Guillain-Barré syndrome.
- 25 For use of the compounds according to the invention as medications, they are administered in the form of a pharmaceutical preparation containing not only the active ingredient but also carriers, auxiliary substances, and/or additives suitable for enteric or
- 30 parenteral administration. Administration can be oral or sublingual as a solid in the form of capsules or tablets, as a liquid in the form of solutions, suspensions,

60247330.111000

281
288

elixirs, aerosols or emulsions, or rectal in the form of
suppositories, or in the form of solutions for injection
which can be given subcutaneously, intramuscularly, or
intravenously, or which can be given topically or
5 intrathecally. Auxiliary substances for the desired
medicinal formulation include the inert organic and
inorganic carriers known to those skilled in the art,
such as water, gelatin, gum arabic, lactose, starches,
magnesium stearate, talc, vegetable oils, polyalkylene
10 glycols, etc. The medicinal formulations may also
contain preservatives, stabilizers, wetting agents,
emulsifiers, or salts to change the osmotic pressure or
as buffers.

Solutions or suspensions for injection are
15 suitable for parenteral administration, and especially
aqueous solutions of the active compounds in
polyhydroxy-ethoxylated castor oil.

Surface-active auxiliary substances such as
salts of gallic acid, animal or vegetable phospholipids,
20 or mixtures of them, and liposomes or their components,
can be used as carrier systems.

The neurotrophic effect of the compounds of
formula (I) of the present invention and their
physiologically acceptable salts can be determined by the
25 methods of W. E. Lyons et al., Proc. Natl. Acad. Sci.
USA, Vol. 91, pp. 3191-3195 (1994) and W. E. Lyons et
al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, pages 3191-3195
(1994), the disclosures of which are herein incorporated
by reference.

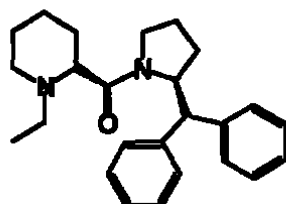
30 In order that this invention be more fully
understood, the following examples are set forth. These
examples are for the purpose of illustration only and are

60247330-111000

241
232

not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

Example 1



5 **1-[(S)-2-(1,1-Diphenylmethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-((S)-1-ethyl-piperidin-2-yl)-methanone (Compound 27)**

To a solution of 1-ethyl-(2S)-piperidine-2-carboxylic acid (158mg, 1.0mmols, 1.2eq.) in 5mL anhydrous DCM was added N,N-diisopropyl-ethylamine (585μL, 3.4mmols, 4.0 eq.) The reaction was stirred under N₂ for 10 min. then treated with pivaloyl chloride (124μL, 1.0mmols, 1.2eq.) drop-wise via syringe. The reaction was stirred 1.5h, then treated with a solution of (S)-2-(1,1-diphenyl-methyl)-pyrrolidine (199mg, 0.84mmols, 1.0 eq.) in 2mL anhydrous DCM drop-wise, and stirred at room temperature ("RT") for 96h. The reaction was diluted with 20mL DCM and washed with 20mL saturated NaHCO₃. The aqueous layer was extracted twice with 20mL DCM, then the combined organics were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The residue was purified via flash chromatography (98/2 dichloromethane/methanol) yielding 261mg product. The product was then dissolved in 20mL DCM and washed twice with saturated NaHCO₃. The basic layer was extracted once with 20mL DCM, and the combined organics were washed once with water and once with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo to afford 172 mg (58%) of the title compound. ¹H NMR (Bruker, 500MHz, CD₃OD): δ 7.50-7.10 (m, 10H), 5.25 (m,

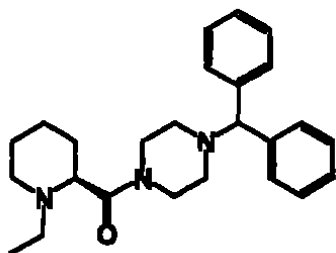
60247330.111000

270
283

1H), 4.50-4.10 (dd, rotomers, 1H), 4.00-3.65 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 2H), 2.70-2.50 & 2.30-2.15 (m, rotomers, 1H); 2.10-1.20 (m, 12H). 1.10 & 0.90 (t, rotomers, 3H) ppm. MS (M+H) 377.

- 5 Using the procedure described in Example 1 the compounds set forth in Examples 2 through 8 were prepared:

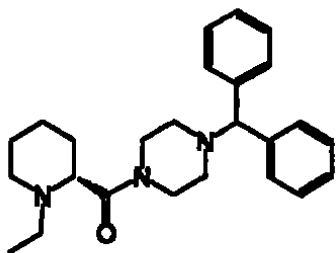
Example 2



- 10 1-[4-(1,1-Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 1)

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.35(m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.16 (s, 1H, Ph₂CH), 3.99 (br s, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.61 (br. s, 1H), 3.51 (br. s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 5H), 1.18 (m, 1H), 0.95 (t, 3H) ppm.
MS (M+H): 392.5

Example 3



- 20 1-[4-(1,1-Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-1-((R)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 15)

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.35 (m, 4H), 7.2 (m, 4H), 7.08

60247330-111000

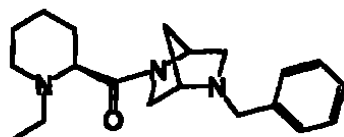
281
284

-33-

(m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.59 (br. s, 1H), 3.51 (br. s, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 5H), 1.14 (m, 1H), 0.95 (t, 3H) ppm.

5 MS (M+H): 392.5

Example 4

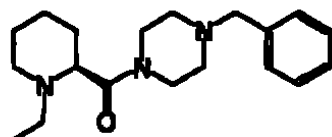


1-(5-benzyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidino-2-yl)methanone (Compound 24)

10 82mg (33%) crystalline product. ¹H NMR (Bruker 500MHz, CD₃OD): δ 1.1 (m, 3H); 1.2-1.5 (m, 2H); 1.5-1.9 (m, 6H); 2.0-2.4 (m, 3H); 2.6-2.8 (m, 2H) 2.9 (m, 1H); 3.1-3.3 (m, 2H); 3.4-3.65 (m, 2H); 3.7-3.9 (m, 2H); 4.6-4.8 (dd, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.3-7.4 (m, 4H) ppm.

15 MS (M+H): 377

Example 5

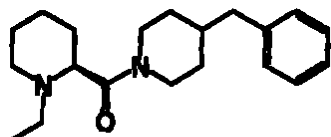


1-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 16).

20 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.25 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.61 (br. s, 1H), 3.52 (br. s, 1H), 3.41 (s, 2H, PhCH₂), 3.04 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71-1.42 (m, 4H), 1.18 (m, 1H), 0.95 (t, 3H) ppm. MS (M+H):
25 316.4

60247330.11000

Example 6

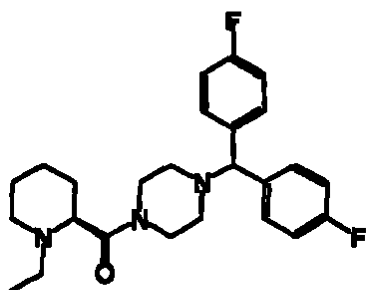


1-(4-Benzylpiperidin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 26).

5 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.25-7.05 (m, 5H), 4.65 (br.s, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.7-1.38 (m, 7H), 1.22 (m, 1H), 1.06 (m, 2H), 0.96 (t, 3H) ppm. MS (M+H): 315.4

10

Example 7

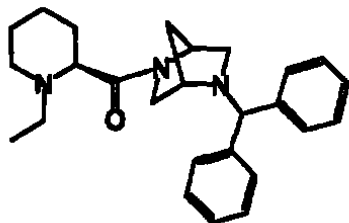


1-(4-[1,1-Bis-(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl)-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 25).

15 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.53 (m, 4H), 7.14 (m, 4H), 4.39 (s, 1H), 4.22 (br. s, 1H), 3.98 (br. s, 1H), 3.84 (br. s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.18 (t, 3H) ppm.

0001111-330-111000

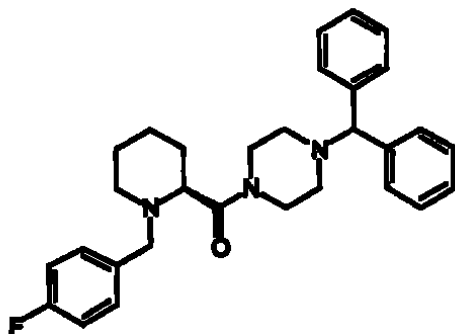
Example 8



5 1-[(1S, 4S)-5-(1,1-Diphenylmethyl)-5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-1-[(S)-1-ethylpiperidin-2-yl]methanone (Compound 17).

1H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.38 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 4.76 (s, 0.5H), 4.52 (s, 1H), 4.43 (s, 0.5H), 3.65 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22-2.98 (m, 2H), 2.85-2.46 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.92-1.10 (m, 9H), 1.02 & 0.97 (two t, 3H) ppm.

Example 9



15 1-[4-(1,1-Diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-[(S)-1-(4-fluoro-benzyl)-piperidin-2-yl]-methanone (Compound 21).

15 To a solution of 120 mg of 1-[4-(1,1-Diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-(S)-piperidin-2-yl-methanone dihydrochloride (0.28 mmol, 1 equiv.) in 10 mL of acetonitrile was added 300 mg of potassium carbonate (2.17 mmol, 8 equiv.) and 200 µL of 4-fluorobenzyl bromide (1.6 mmol, 6 equiv.). The reaction was allowed to stir at 25 °C for 1 hr and then concentrated to a white solid which was extracted with dichloromethane and

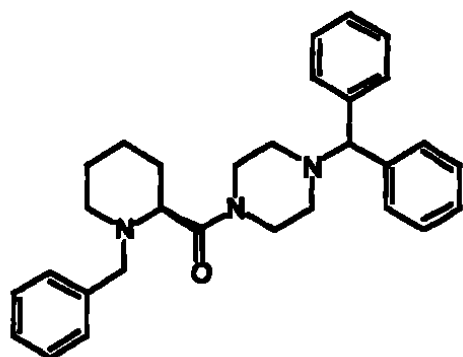
20

6024733 - 111000

284
232

concentrated to a pale yellow oil. The crude product was purified by silica gel chromatography (20:1 methylene chloride:methanol, $R_f = 0.2$), yielding 56 mg (0.118 mmol, 42% yield) of 1-[4-(1,1-Diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-1-[(S)-1-(4-fluoro-benzyl)-piperidin-2-yl]-methanone as a clear oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35-7.05 (10 H, m, Ar), 6.90-6.75 (4 H, m, Ar), 4.05 (1 H, s, Ph_2CH), 3.7 (1 H, d, m, ArCH_2), 3.5 (1 H, br s), 3.1 (1 H, m), 2.2 (4 H, br s), 1.5 (4 H, br s), 1.35 (3 H, br s), 1.1 (2 H, br s) ppm. MS: 472.44(M+H) found.

Example 10



1-((S)-1-Benzyl-piperidin-2-yl)-1-[4-(1,1-diphenyl-methyl)-piperazin-1-yl]-methanone (Compound 20).

Compound 20 was prepared similarly to Compound 21, above, in Example 9. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35-7.05 (15 H, m, Ar), 4.10 (1 H, s, Ph_2CH), 3.8 (1 H, d, m, ArCH_2), 3.5 (3 H, br s), 3.1 (1 H, m), 2.85 (1 H, br s), 2.2 (4 H, br s), 1.5 (4 H, br s), 1.35 (3 H, br s), 1.1 (2 H, br s) ppm. MS: 454.47 (M+H) found.

Example 11

Combinatorial Synthesis of Compounds Via Scheme 3

To N-ethylpipercolinic acid (0.157 g, 1.0 mmol) in 14 mL of dry CH_2Cl_2 was added pivaloyl chloride (0.121

000111-08E/4209

g, 1.01 mmol) neat. After 1 hr, 1 mL of the resulting reaction solution was added to 14 wells of a reaction block containing morpholinomethyl polystyrene HL resin (100 mg, 0.4 mmol) and the appropriate amine derivative (0.2 mmol) in 2 mL of dry CH_2Cl_2 . After shaking for 12 hrs, polystyrene methyl isocyanate (80 mg, 0.1 mmol) was added and the reaction solution was shaken an additional 12 hrs. Filtration and evaporation afforded the crude amide derivatives. Purification was accomplished with solid phase extraction (SPE-C) with methanol and methanol/ammonia to give the desired product.

Compounds 1 and 2 were synthesized in this manner.

Example 12

Combinatorial Synthesis of Compounds Via Scheme 4

To N-cyclohexanecarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene resin (150 mg, 0.15 mmol) in the wells of a reaction block was added the appropriate carboxylic acid derivative (0.075 mmol) neat. To each well was added 3 ml of 1-benzhydrylpiperazine (0.05 mmol) in dry CH_2Cl_2 . After shaking for 12 hrs, polystyrene methyl isocyanate (80 mg, 0.1 mmol) was added and the reaction solution was shaken an additional 12 hrs. Filtration and evaporation afforded the crude amide derivatives. Purification was accomplished with reverse phase HPLC with H_2O /acetonitrile (0.1 % TFA) to give the desired product as a trifluoroacetate salt.

Compounds 4, 7, 8 and 11 were synthesized in this manner.

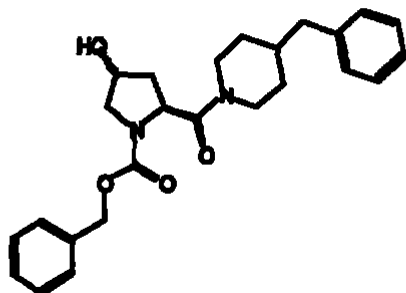
000111-000000

276
289

Example 13

Synthesis of ((2S,4R)-1-Benzyl-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)-(4-benzylpiperidin-1-yl)-methanone (Compound 30)

Step A.



5

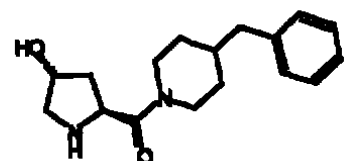
(2S,4R)-2-(4-Benzylpiperidine-1-carboxyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (Compound 32).

(2S,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-benzyl ester (5.00g, 19 mmol) was dissolved in 50 mL anhydrous dichloromethane and 11 mL (63 mmol) of N,N-diisopropylethylamine. Pivaloyl chloride (2.32 mL, 19mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 1 hour. Next, 4-benzylpiperidine (2.76 mL, 16 mmol) was added, and the solution was stirred for 16 hours. The reaction was diluted with dichloromethane, and then washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo to give a yellow oil that was purified by flash column chromatography (SiO₂) eluting with a gradient from ethyl acetate to dichloromethane to 2.0% methanol in dichloromethane. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 0.8-1.3(m, 2H); 1.3-1.9 (m, 4H); 2.0-2.15 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 2.3-2.5 (m, 1H); 2.6 (m, 2H); 2.7-3.1 (4t, 1H); 3.6 (d, 0.5H); 3.7 (m, 0.5H); 3.8 (m, 1.5H); 4.0 (t, 0.5H); 4.4-4.7 (m, 2H); 5.0-5.3 (m, 2H); 7.0-7.4 (m, 10H) ppm. MS: m/z 423 (M+1).

25

60247330.111000

Step B.



(4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S,4R)-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)-methanone (Compound 33).

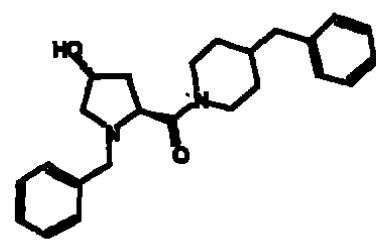
5

We dissolved (2S,4R)-2-(4-Benzyl-piperidine-1-carbonyl)-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester (2.77g, 6.5 mmol) in 50 mL anhydrous EtOH, and degas with N₂. Add Pd(OH)₂ (1.7 g, cat.) and stir under H₂ (1atm.). The reaction was filtered through Celite and evaporated to afford an orange foam (1.96g, 100%). ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): 8.0.9-1.2 (m, 2H); 1.5-1.8 (m, 4H); 2.2 (m, 1H); 2.4 (m, 3H); 2.8 (q, 1H); 3.0 (dd, 1H); 3.1 (dd, 1H); 3.8 (d, 1H); 4.2 (t, 3H); 4.4 (d, 2H); 7.0 (d, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.2 (m, 2H) ppm. MS: m/z 289 (M+1)

10

15

Step C.



((2S,4R)-1-Benzyl-4-hydroxypyrrolidin-2-yl)-(4-benzylpiperidin-1-yl)-methanone (Compound 30).

20

(4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S,4R)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-yl)-methanone (1.74g, 6.0mmol) was dissolved in 100mL acetonitrile. Potassium carbonate (3.34g, 24 mmol) was added to the solution followed by the addition of benzyl bromide (0.450 ml, 6.0 mmol). The mixture was stirred for 1 hour, filtered, and evaporated in vacuo to

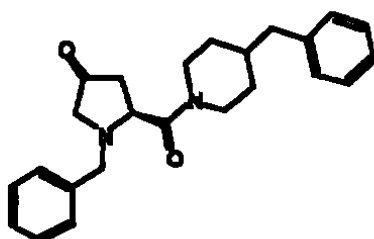
25

50247330.111000

291

afford a viscous oil. The crude product was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with a gradient of EtOAc to 9:1 EtOAc/Methanol to give 1.13 g (50%) of the desired product. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.0 (m, 2H); 1.45 (d, 0.5 H); 1.5-1.7 (broad d, 2.5 H); 1.7-2.0 (m, 2H); 2.0-2.1 (m, 0.5H); 2.1-2.2 (m, 0.5H); 2.3-2.6 (m, 4H); 2.6-2.8 (m, 1H); 3.4 (broad s, 1H); 3.5-3.7 (m, 1H); 3.8 (broad s, 2H); 3.9 (d, 1H); 4.4 (broad s, 1H); 4.5 (broad t, 1H); 7.0 (d, 2H); 7.1-7.3 (m, 8H) ppm. MS: m/z 379 (M+1).

Example 14



(2S)-1-Benzyl-5-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-one (Compound 29).

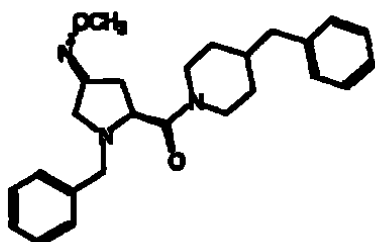
Oxalyl chloride (0.065 ml, 0.72 mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of DMSO (0.10 ml, 1.37 mmol) in 10 mL of anhydrous dichloromethane. The mixture was stirred at -65°C for 2 hours. ((2S,4R)-1-Benzyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-yl)-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-methanone (140 mg, 0.37 mmol) in 5mL anhydrous dichloromethane was added to the solution dropwise. After stirring for 2.5 hours at -45°C, N,N-diisopropylethylamine (0.35 ml, 2 mmol) was added dropwise. The reaction was warmed to 0°C and diluted with dichloromethane. The reaction was washed with saturated sodium bicarbonate, water and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered,

60247330.111000

and evaporated. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) using a gradient from dichloromethane to 2% MeOH in dichloromethane, yielding 101 mg (79%) of the desired product. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (m, 2H); 1.5-1.6 (m, 1H); 1.6-1.7 (m, 2H); 2.3-2.5 (m, 4H); 2.6 (d, 1H); 2.7-2.8 (m, 1H); 3.0 (d, 1H); 3.5 (t, 1H); 3.6-3.8 (m, 2H); 3.9 (br. s, 1H); 4.1 (br. s, 1H); 4.5 (br. s, 1H); 7.05 (t, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.25 (m, 7 H) ppm. MS: m/z 377 (M+1).

10

Example 15



(2S)-1-Benzyl-5-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-one O-methyl-oxime (Compound 31).

15

(S)-1-Benzyl-5-(4-benzyl-piperidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-one (Compound 29) (70 mg, 0.19 mmol) and methoxylamine hydrochloride (20 mg, 0.25 mmol) were taken into 5mL anhydrous methanol and heated to 40°C for 2 hours. The reaction was evaporated and then

20

partitioned between dichloromethane and saturated sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The crude residue was purified by flash

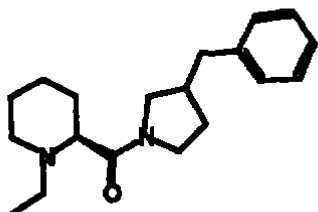
25

chromatography (SiO₂) using a gradient from 0%-2% methanol in dichloromethane to yield 25 mg (33%) of the desired product. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 0.8-1.2 (m, 3H); 1.4-1.8 (m, 3H); 2.3-2.5 (m, 3H); 2.5-2.7 (m, 1H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.1-3.3 (m, 1H); 3.45 (t, 0.5H); 3.6 (d, 0.5H);

6024733 -111000

60247330.111000

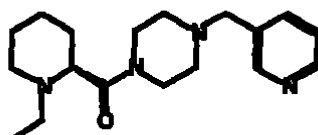
5 The compounds described in Examples 16-32 were prepared by the procedure described in Example 1 (Scheme 3).



10

15

20



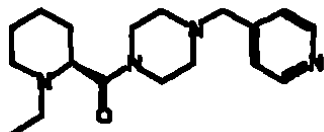
**ylmethylpiperazin-1-yl)-methanone trihydrochloride
(Compound 36).**

25

294

afford 229 mg (72%) as the trihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (t, 3H); 1.2 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 5H); 1.85 (bs, 1H); 2.15 (bs, 1H); 2.15 (bs, 1H); 2.4 (m, 4H); 2.6 (bs, 1H); 3.1 (bs, 2H); 3.4 (s, 2H); 3.5 (bs, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.8 (bs, 1H); 4.0 (bs, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 8.5 (m, 2H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

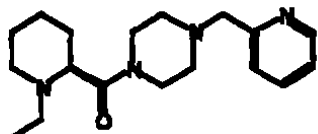
Example 18



10 ((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-(4-pyridin-4-ylmethylpiperazin-1-yl)-methanone trihydrochloride (Compound 37).

Compound 37 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and 4-pyridinylmethylpiperazine as described in Example 1 to yield 236 mg (75%) as the trihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (t, 3H); 1.2 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 5H); 1.85 (bs, 1H); 2.15 (bs, 1H); 2.15 (bs, 1H); 2.4 (m, 4H); 2.6 (bs, 1H); 3.1 (bs, 2H); 3.4 (s, 2H); 3.5 (bs, 1H); 3.6 (s, 1H); 3.8 (bs, 1H); 4.0 (bs, 1H); 7.2 (d, 2H); 8.5 (d, 2H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

Example 19



25 ((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-(4-pyridin-2-ylmethylpiperazin-1-yl)-methanone trihydrochloride (Compound 38).

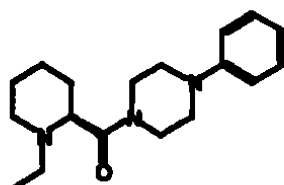
Compound 38 was prepared from (2S)-1-

60247330-111000

392
295

ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and 2-pyridinylmethylpiperazine as described in Example 1 to yield 42 mg (13%) as the trihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (t, 3H); 1.2 (s, 3H); 1.4-1.8 (m, 2H); 1.85 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (m, 4H); 2.6 (bs, 1H); 3.0 (bs, 2H); 3.6 (s, 5H); 3.8 (bs, 1H); 4.0 (bs, 1H); 7.1 (t, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.6 (t, 1H); 8.5 (d, 1H) ppm. MS: m/z 317 (M+1).

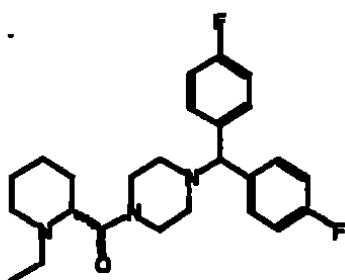
Example 20



((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-(4-phenylpiperazin-1-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 39).

Compound 39 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and N-phenylpiperazine as described in Example 1 to yield 277 mg (74%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.3 (t, 3H); 1.6 (m, 1H); 1.7 (q, 2H); 1.9 (m, 2H); 2.1 (d, 1H); 3.0 (2H); 3.2 (m, 1H); 3.5 (m, 4H); 3.7 (d, 1H); 3.9 (m, 4H); 4.4 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.5 (m, 2H). MS: m/z 406 (M+1) ppm.

Example 21

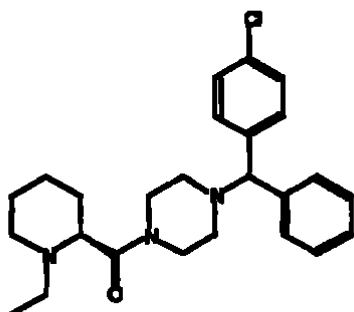


60247330-111000

(4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl)-((2R)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone (Compound 40).

Compound 40 was prepared from (2R)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and N-Bis-(4-fluorophenyl)methylpiperazine as described in Example 1 to yield 590 mg (46% yield) after chromatography. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ 7.40-7.35 (m, 4H), 7.05-6.95 (m, 4H), 4.20 (s, 1H), 4.05-3.50 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.85-1.40 (m, 8H), 1.35-1.00 (m, 4H) ppm. MS: m/z 428.5 (M+1).

Example 22



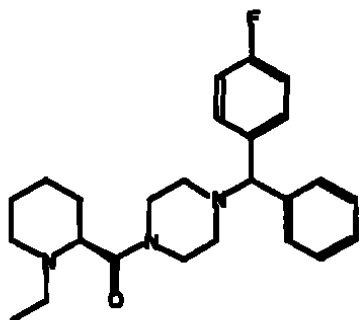
(4-[(4-Chlorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl)-((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 41).

Compound 41 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and N-(4-chlorophenyl) phenylmethylpiperazine as described in Example 1 to yield 170 mg (67%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.30 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.95 (m, 3H) ppm. MS: m/z 426.5 (M+1)

60247330.111000

297

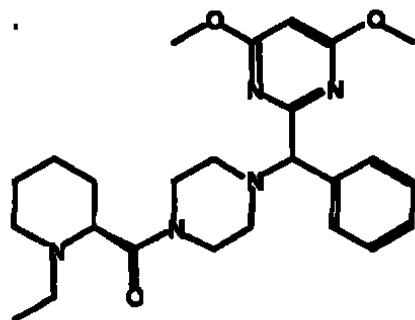
Example 23



5 **((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-(4-[(4-fluorophenyl)phenylmethyl]-piperazin-1-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 42).**

Compound 42 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and N-(4-fluorophenyl)phenylmethylpiperazine as described in
 10 **Example 1 to yield 282 mg (60%) as the dihydrochloride salt.** ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 7.98 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 4.52-3.88 (m, 5H), 3.55 (m, 2H), 3.3-2.8 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.22 (t, 3H) ppm. MS m/z
 15 **410.5 (M+1).**

Example 24



20 **(4-[4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yl]-phenylmethyl)-piperazin-1-yl)-((2S)-1-ethyl-piperidin-2-yl)-methanone (Compound 43).**

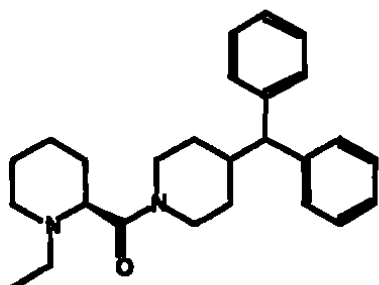
Compound 43 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and N-(4,6-

60247330-111000

298

dimethoxypyrimidin-2-yl)phenylmethylpiperazine as described in Example 1 to yield 184 mg (40%). ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.6 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.04 (m, 3H) ppm. MS m/z 454.4 (M+1).

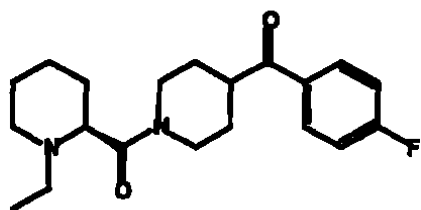
Example 25



10 (4-Benzhydrylpiperidin-1-yl)-((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone hydrochloride (Compound 44).

Compound 44 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and 4-benzhydrylpiperidine as described in Example 1 to yield 174mg (57%) as the hydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.24 (m, 8H), 7.12 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.20 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.50 (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.03 (m, 2H) ppm. MS: m/z 391.5 (M+1).

Example 26

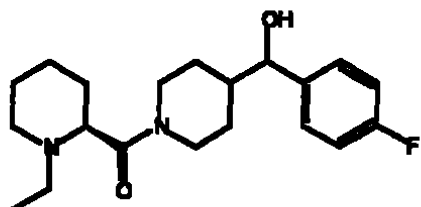


60247330-111000

((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-yl]-methanone (Compound 45).

Compound 45 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine as described in Example 1 to yield 830 mg (80%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.88 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.08 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.88-1.4 (m, 10H), 1.16 (m, 2H), 0.94 (m, 3H) ppm. MS m/z 347.3 (M+1).

Example 27



((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-(4-[(4-fluorophenyl)hydroxymethyl]-piperidin-1-yl)-methanone (Compound 46).

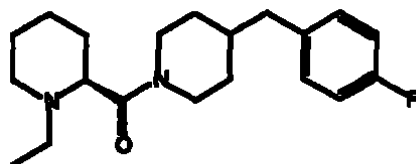
(2S)-1-Ethyl-piperidin-2-yl)-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperidin-1-yl]-methanone (Compound 45) (157mg) was dissolved in 5 ml of ethanol. To the solution was added 50mg of 10% palladium on carbon and the flask was charged with hydrogen (1 atm.). After stirring overnight, the reaction was filtered through Celite and the reaction evaporated in vacuo. The reaction was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with 95:5 dichloromethane/ methanol to afford 95 mg of compound 46. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.2 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.2 (br s, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 5H) ppm. MS m/z 349.3

60247330-111000

320
300

(M+1).

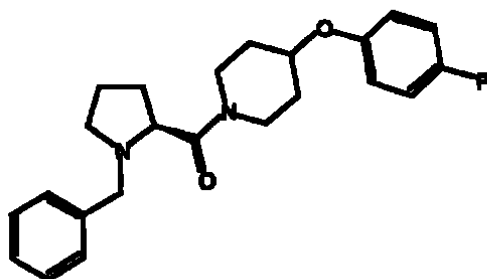
Example 28



5 **((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-[4-(4-fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-methanone hydrochloride (Compound 47).**

Compound 47 was prepared from (2S)-1-ethylpiperidin-2-yl carboxylic acid and 4-(4-fluorobenzyl)piperidine as described in Example 1 to yield 379mg (67%) as the HCl salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500
10 MHz) δ 6.93 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 8H), 1.12 (m, 1H), 0.95 (m, 4H) ppm. MS m/z 333.4 (M+1).

Example 29



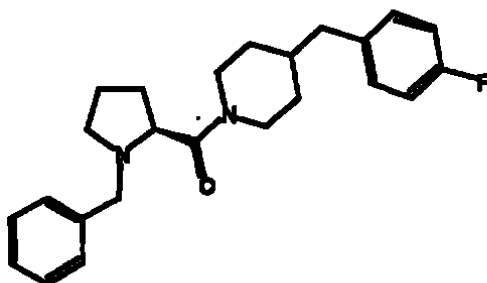
15 **((2S)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-[4-(4-fluorophenoxy)-piperidin-1-yl]-methanone hydrochloride (Compound 48).**

Compound 48 was prepared from (2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl carboxylic acid and 4-(4-fluorophenoxy)piperidine as described in Example 1 to yield 516mg (65%) as the hydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.36 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.52 (m,

60247330-111000

4H), 3.10 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.75 (m, 3H) ppm. MS: m/z 383.5 (M+1)

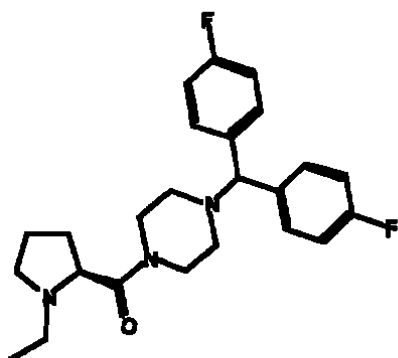
Example 30



5 ((2S)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-[4-(4-fluorobenzyl)piperidin-1-yl]-methanone hydrochloride (Compound 49).

Compound 49 was prepared from (2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl carboxylic acid and 4-(4-fluorobenzyl)piperidine as described in Example 1 to
 10 yield 674mg (81%) as the hydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.83 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.07 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (m, 0.5H), 4.28 (m, 0.5H), 3.87-3.58 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.80 (m, 0.5H), 2.70 (m, 0.5H), 2.58-2.17 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.68 (m,
 15 4H), 1.41 (m, 1H), 1.03 (m, 2H) ppm. MS: m/z 381.5 (M+1)

Example 31



20 4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}-((2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)-methanone dihydrochloride (Compound

60247330-111000

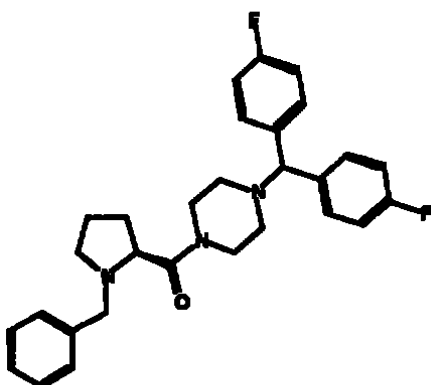
39#
302

50)

Compound 50 was prepared from (2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl carboxylic acid and N-Bis-(4-fluorophenyl)methylpiperazine as described in Example 1 to yield 1.58g (52%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (m, 4H), 7.06 (m, 6H), 4.28 (s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.5-2.25 (m, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.13 (t, 3H) ppm.

MS: m/z 414.5 (M+1).

Example 32



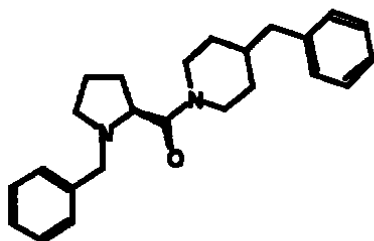
((2S)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-(4-bis-(4-fluorophenyl)methyl)piperazin-1-yl-methanone dihydrochloride (Compound 51)

Compound 51 was prepared from (2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl carboxylic acid and N-Bis-(4-fluorophenyl)methylpiperazine as described in Example 1 to yield 1.59g (66%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.4 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.69-3.4 (m, 3H), 3.32 (m, 1H), 2.39 (m, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.45 (m, 6H) ppm. MS: m/z 476.5 (M+1).

The compounds described in Examples 33-34 were prepared by Scheme 2 (Method B).

6024733 - 111000

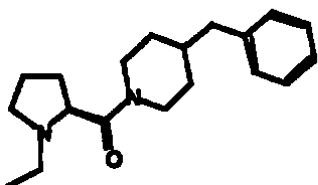
Example 33



(4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-methanone hydrochloride (Compound 52).

- 5 1-Benzyl-L-proline (3.12 g, 15 mmol) was taken into 60 mL anhydrous dichloromethane. To this solution was added HOBT (2.06 g, 15 mmol), 4-benzylpiperidine (1.77 ml, 10.1 mmol), and EDC (3.84 g, 20 mmol). The reaction was stirred for 16 hours at room temperature.
- 10 The reaction was diluted with dichloromethane, washed with saturated sodium bicarbonate, water and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by flash chromatography (SiO₂) using 4% MeOH in dichloromethane yielding 3.60 g (98%) of compound 52
- 15 which was converted to the hydrochloride salt (3.41g; 95%). ¹H NMR (D₂O, 500MHz): δ 0.4-1.0 (m, 2H); 1.4-1.6 (m, 2H); 1.7 (m, 1H); 1.8 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.4 (m, 4H); 2.8 (m, 1H); 3.3 (m, 1H); 3.5 (1H); 3.7-3.9 (m, 2H); 4.1 (dd, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.4, 4.6 (dd, 1H);
- 20 7.1-7.4 (m, 10H) ppm. MS m/z 363 (M+1).

Example 34



- 25 (4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)-methanone hydrochloride (Compound 53).

Compound 53 was prepared from (2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl carboxylic acid and 4-benzylpiperidine as described in Example 33 to yield 233 mg (53%) of as the HCl salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ

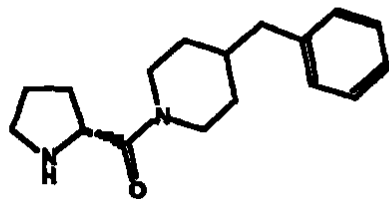
1.0 (q, 2H); 1.3 (m, 2H); 1.7 (m, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.0-2.2 (m, 2H); 2.4 (m, 3H); 2.5 (m, 1H); 2.8 (t, 0.5H); 2.9 (t, 0.5H); 3.2-3.4 (m, 3H); 3.5 (m, 1H); 3.7 (t, 1H); 4.4 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 7.0 (d, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.2 (t, 2H) ppm. MS m/z 301 (M+1).

The compounds described in Examples 35-45 were prepared by Scheme 1.

Example 35

Preparation of (4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2R)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)-methanone (Compound 55)

Step A.



(4-Benzylpiperidin-1-yl)-(2R)-pyrrolidin-2-yl-methanone hydrochloride (Compound 54).

BOC-D-Proline (3.345g, 15.5 mmol) was dissolved in 25 ml of dichloromethane. To the solution was added 4-benzylpiperidine (1.28 ml, 10.3 mmol), HOBT (2.1g, 15.5 mmol), and EDC (3.96g, 20.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with 50ml of dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated to give a yellow oil that was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with 95:5

5 247330.11000

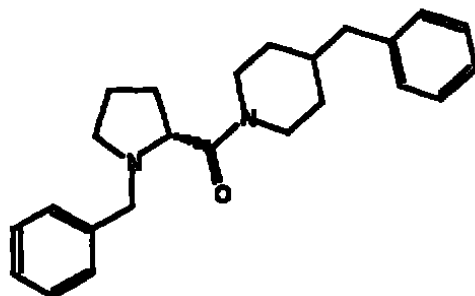
342
305

dichloromethane/methanol to afford 3.22g (58% yield) of (2R)-2-(4-Benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS m/z 373 (M+1).

(2R)-2-(4-Benzylpiperidine-1-carbonyl)-

- 5 pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.22g, 8.6 mmol) was dissolved in 50 ml of ethyl acetate. The solution was treated with anhydrous HCl and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was evaporated in vacuo and dried to afford 2.5g (94 % yield) of
- 10 compound 54. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.35 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (d, 2H), 4.7 (br. s, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.7 (t, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (br. s, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.6 (m, 1H),
- 15 1.4-1.1 (m, 2H) ppm. MS m/z 309 (M+1).

Step B.



(4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2R)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methanone hydrochloride (Compound 55).

- 20 (4-Benzylpiperidin-1-yl)-(2R)-pyrrolidin-2-yl-methanone hydrochloride (67mg, 0.22 mmol) was dissolved in 5ml of dichloromethane. To the solution was added benzyl bromide (25 μl , 0.22 mmol), triethylamine (60 μl , 0.44mmol), and 5mg of tetrabutylammonium iodide. The
- 25 solution was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with 25ml of dichloromethane and

00047330.111000

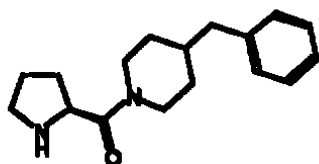
306

washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo to afford a yellow oil. This was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with 100:2 dichloromethane/methanol to afford compound 55 which was converted to its hydrochloride salt, 43 mg (51% yield). ¹H NMR ((D₂O, 500 MHz) δ 7.3-7.1 (m, 8H), 7.05 (t, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.40 (d, 0.5H), 3.30 (m, 1.5H), 3.0 (m, 1H), 2.75 (q, 1H), 2.5-2.3 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.85-1.45 (m, 7H), 1.1-0.85 (m, 2H) ppm.

Example 36

Preparation of (4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S)-1-phenethylpyrrolidin-2-yl)-methanone (Compound 57)

Step A.



(4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S)-pyrrolidin-2-yl)-methanone hydrochloride (Compound 56).

2-(4-Benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (10.4 g, 48 mmol) was subjected to identical conditions as the D isomer in Example 35, Step A (Compound 54) to yield 14.98g (100%) of (2S)-2-(4-Benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS m/z 373 (M+1).

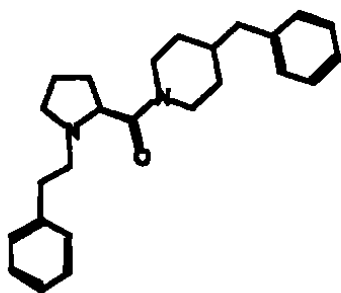
The product, (2S)-2-(4-Benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (14.98g, 48 mmol, 1.2 equivalents) was dissolved in 150mL EtOAc and HCl(g) was bubbled through for 15 min, then the reaction was stirred for 1 hour. The reaction was

60247330-111000

34
302

evaporated to afford 12.64g (100%) of compound 56 as a white foam. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.1-1.4 (m, 2H); 1.6 (m, 1H); 1.7-1.85 (m, 3H); 1.9 (m, 1H); 2.0-2.1 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 2.5 (m, 1H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (m, 1H),
5 3.1 (q, 1H); 3.4 (bs, 1H); 3.6 (m, 1H); 3.7 (t, 1H); 4.5 (t, 1H); 4.7 (bs, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.35 (m, 2H) ppm. MS m/z 273 (M+1).

Step B.



10 (4-Benzylpiperidin-1-yl)-((2S)-1-phenethylpyrrolidin-2-yl)-methanone (Compound 57).

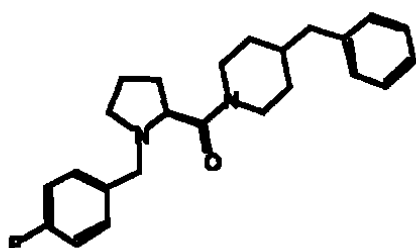
We added 174 mg (0.56 mmol, 1.0 equivalent) (4-Benzyl-piperidin-1-yl)-(S)-pyrrolidin-2-yl-methanone, 0.085mL (0.62 mmol, 1.1 equivalents) 2-bromoethyl-
15 benzene, and 270 mg (1.96 mmol, 3.5 equivalents) potassium carbonate to 10 mL acetonitrile. The solution was refluxed for 12 hours, filtered, and evaporated. The residue was dissolved in DCM, washed with saturated sodium bicarbonate, and the aqueous layer was extracted
20 with DCM. We washed the combined organic phases with water and brine and then dried the organic phase over sodium sulfate. The solution was then filtered, and evaporated. The residue was purified via flash chromatography using a gradient from DCM to 4%MeOH in
25 DCM. The fractions were evaporated, dissolved in 5mL Et₂O and dissolved by the dropwise addition of HCl/Et₂O. The

60247330.111000

3/5
303

ether was evaporated, the solid residue stirred in 10 mL diethyl ether for 30 min, decanted, and the ether wash was repeated. The solid was filtered and dried under reduced pressure to 96 mg (42%) of compound 57 as the HCl salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.0 (m, 2H); 1.7 (m, 3H); 1.9 (q, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 2.3 (t, 0.5H); 2.5 (t, 2.5H); 2.6 (m, 1H); 2.7 (t, 0.5H); 2.9 (t, 0.5H); 3.1 (m, 1H); 3.2 (m, 1H); 3.3-3.8 (m, 5H); 4.4 (t, 1H); 4.6 (dd, 1H); 7.0 (d, 2H); 7.1-7.35 (m, 8H) ppm. MS m/z 377 (M+1).

Example 37

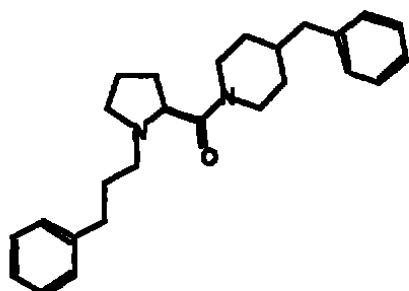


(4-Benzylpiperidin-1-yl)-[(2S)-1-(4-fluorobenzyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone hydrochloride (Compound 58).

Compound 58 was prepared as described above except without heating and employing 4-flouro-benzyl-bromide instead of 2-bromoethyl-benzene, yielding 146 mg (70%) as the HCl salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 0.5-0.8 (m, 1.33H); 1.1 (m, 0.67H); 1.6-1.8 (m, 2H); 1.9 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 2.1 (m, 1H); 2.3 (m, 1H); 2.6 (m, 4H); 3.0 (q, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.7 (dd, 1H); 3.8-4.1 (m, 2H); 4.3 (dd, 1H); 4.6 & 4.8 (dd, 1H); 4.7 (t, 1H); 7.2-7.4 (m, 5H); 7.45 (m, 2H); 7.6 (m, 2H) ppm. MS m/z 381 (M+1).

6 247330.111000

Example 38

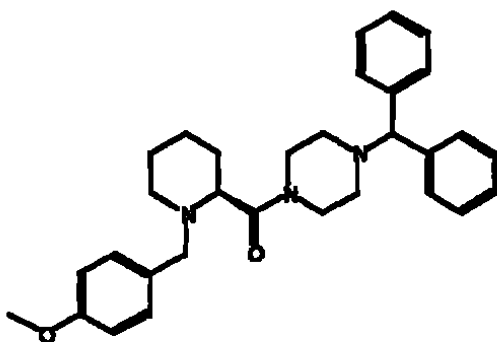


(4-Benzylpiperidin-1-yl)-[(2S)-1-(3-phenylpropyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone hydrochloride (Compound 59).

5 Compound 59 was prepared as in Example 37, above, except heating only at 60°C for 12 hours, and employing 3-phenylpropyl bromide instead of 2-bromoethylbenzene, yielding 190 mg (89%) as the HCl salt.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.9-2.3 (m, 5H); 2.4-2.2.7 (m, 6H); 2.9 (m, 1H); 3.1-3.25 (m, 2H); 3.3 (m, 1H); 3.6 (bs, 1H); 3.7 (bs, 1H); 4.4 (d, 1H); 4.6 (bs, 1H); 7.0-7.3 (m, 10H) ppm. MS m/z 391 (M+1).

Example 39



(4-Benzhydrylpiperazin-1-yl)-[(2S)-1-(4-methoxybenzyl)-piperidin-2-yl]-methanone dihydrochloride (Compound 60).

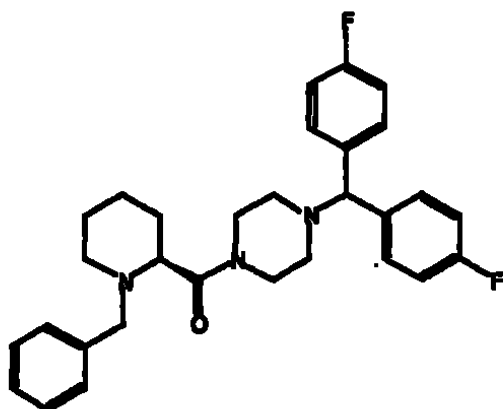
15 Compound 60 was prepared from [4-(1,1-diphenylmethyl)-piperazin-1-yl]-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and 4-methoxybenzyl bromide as described for

20

000777-08E/4200

Compound 21 in Example 9 to afford 141mg (55%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.2 (m, 4H), 7.71 (m, 6H), 7.63 (dd, 2H), 7.28 (dd, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.95-4.32 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.12 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.6-3.1 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H) ppm. MS m/z 484.5 (M+1).

Example 40

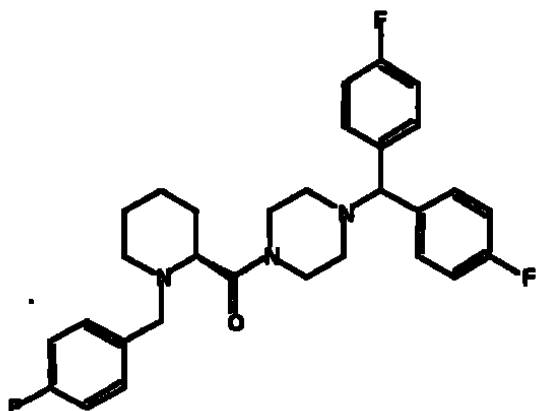


10 ((2S)-1-Benzylpiperidin-2-yl)-(4-[bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl)-methanone (Compound 61).

Compound 61 was prepared from (4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl)-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and benzyl bromide as described for Compound 21 in Example 9 to afford 448mg (75%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.16 (m, 9H), 6.81 (m, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.8-1.04 (m, 6H) ppm. MS m/z 490.5 (M+1).

000777-088/4209

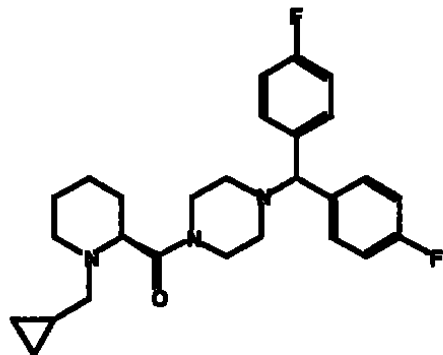
Example 41



{4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl}-[(2S)-1-(4-fluorobenzyl)-piperidin-2-yl]-methanone (Compound 62).

5 Compound 62 was prepared from {4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and 4-fluorobenzyl bromide as described for Compound 21 in Example 9 to afford 510mg (83%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.24 (m, 6H), 6.90 (m, 6H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.19 (m, 4H), 1.80-1.06 (m, 10H) ppm. MS m/z 508.5 (M+1).

Example 42



15 **{4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl}-((2S)-1-cyclopropylmethyl-piperidin-2-yl)-methanone (Compound 63).**

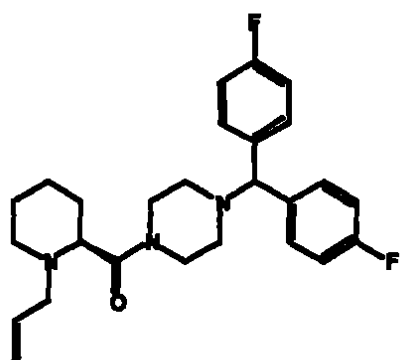
Compound 63 was prepared from {4-[Bis-(4-

60247330.111000

349
312

fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl)-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and cyclopropylmethyl bromide as described for Compound 21 in Example 9 to afford 442mg (79%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.28 (m, 4H), 6.90 (m, 4H), 4.12 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 1.75-1.05 (m, 10H), 0.84 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.02 (m, 2H) ppm.

Example 43



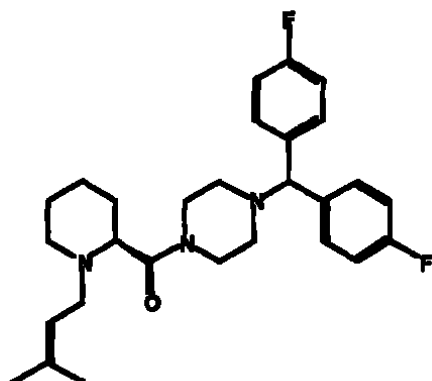
10 ((2S)-1-Allylpiperidin-2-yl)-(4-[bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl)-methanone (Compound 64).

Compound 54 was prepared from (4-[Bis-(4-fluorophenyl)-methyl]-piperazin-1-yl)-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and allyl bromide as described for Compound 21 in Example 9 to afford 355mg (65%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31 (m, 4H), 6.96 (m, 4H), 5.81 (m, 1H), 5.09 (d, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.26 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.84-1.34 (m, 6H), 1.22 (m, 1H) ppm. MS m/z 440.5 (M+1).

60247330.111000

370
313

Example 44

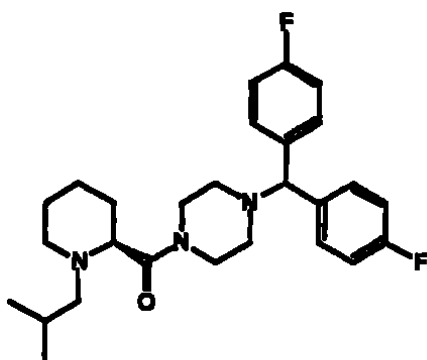


5 (4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl)-[(2S)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-piperidin-2-yl]-methanone (Compound 65).

Compound 65 was prepared from (4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl)-(2S)-piperidin-2-yl-methanone and 3-methyl-2-butenyl bromide as described for Compound 21 in Example 9 to afford 290mg (51%) as the
10 dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50 (m, 4H), 7.13 (m, 4H), 5.38 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.88-3.60 (m, 3H), 3.54-2.98 (m, 3H), 2.46 (m, 4H), 1.95-1.00 (m, 9H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) ppm. MS m/z 468.5 (M+1).

15

Example 45



[4-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-piperazin-1-yl]-((2S)-1-(2-methylpropyl)-piperidin-2-yl)-methanone (Compound 66).

Compound 66 was prepared similarly to Compound

60247330-11000

374
314

21 (Example 9) from {4-[Bis-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperazin-1-yl}-piperidin-2-yl-methanone (500 mg, 1.06 mmol) and 1-bromo-2-methylpropane (164 mg, 1.22 mmol) to afford 590 mg (46% yield) after chromatography. ¹HNMR

(CDCl₃, 500 MHz) δ 7.38-7.31, 4H m, 7.05-6.95, 4H m, 4.25-3.80, 2H m, 3.50-3.25 4H m, 3.20-2.75, 2H m, 2.42-2.25, 3H m, 2.25-1.70, 3H m, 1.62-1.40, 6H m, 1.38-1.00, 7H m ppm. MS: m/z 456.5 (M+1).

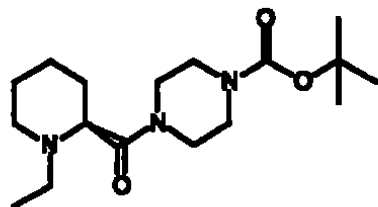
Example 46

10

Preparation of A Key Intermediate for the Compounds Synthesized By Scheme 5

The compounds described in Examples 46-59 were prepared by Scheme 5.

Step A:



15

4-((2S)-1-Ethylpiperidine-2-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Compound 67).

(2S)-1-Ethyl-piperidine-2-carboxylic acid

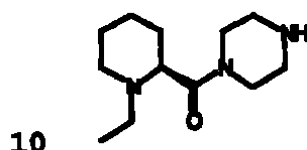
(2.54g, 16.24 mmol) was taken into 20 ml of dichloromethane and 10.4 ml (30 mmol) of diisopropylethylamine. Pivaloyl chloride (2 ml, 16.24 mmol) was added to the solution dropwise. After stirring at room temperature for 1 hour, a solution of piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (2.76g, 14.6 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred overnight. The reaction was washed with 1N sodium hydroxide, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated in vacuo to

60247330-111000

372
315

afford a yellow oil which was purified by flash chromatography (SiO₂) eluting with gradient of dichloromethane to 5% methanol to afford 4.7g (98%) of compound 67. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.08 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 6H), 3.13 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (m, 1H), 1.09 (m, 3H) ppm.

Step B.

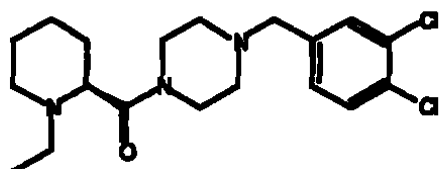


((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-piperazin-1-yl-methanone dihydrochloride (Compound 68).

4-((2S)-1-Ethyl-piperidine-2-carbonyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.1g, 9.5 mmol) was dissolved in 50 mL EtOAc and treated with HCl (g). After stirring for 1 hour, the resulting precipitate was filtered, washed with EtOAc, and dried in vacuo yielding 1.19g (55%) of compound 68. MS: m/z (M+1) 299.

20

Example 47



[4-(3,4-Dichlorobenzyl)-piperazin-1-yl]-((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 69).

25

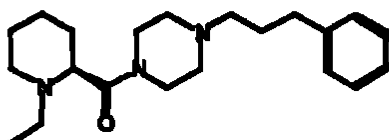
((S)-1-Ethyl-piperidin-2-yl)-piperazin-1-yl-methanone dihydrochloride (200mg (0.70 mmol, 1

60247330-111000

316

equivalent), 139 mg (0.70 mmol, 1.0 equivalent) 3,4-dichlorobenzyl chloride, and 340 mg (2.5 mmol, 3 equivalents) potassium carbonate were suspended in 10 mL acetonitrile and stirred at 60°C for 5 hours. The reaction was filtered through Celite and evaporated in vacuo to afford an oil that was dissolved in DCM, washed with saturated sodium bicarbonate, and brine. The combined organic phases were washed with water, then brine. The washed organic phase was then dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated. The resulting crude residue was purified via flash chromatography using a gradient from DCM to 6% MeOH in DCM. The product was then dissolved in Et₂O and HCl/Et₂O was added drop-wise until no more precipitate formed. The precipitate was removed by filtration and the filtrate was lyophilized to yield 35 mg (11%) of compound 69 as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.3 (t, 3H); 1.6 (t, 1H); 1.8 (m, 2H); 2.0 (dd, 2H); 2.2 (dd, 2H); 3.1 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 3.5 (bs, 4.5 H); 3.8 (d, 1H); 3.9 (bs, 3.5H); 4.4 (s, 2H); 4.5 (d, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.75 (s, 1H) ppm. MS m/z 386 (M+1).

Example 48



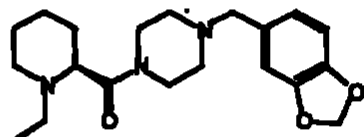
((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-[4-(3-phenylpropyl)-piperazin-1-yl]-methanone dihydrochloride (Compound 70).

Compound 70 was prepared as described in Example 47 employing (3-bromo-propyl)-benzene instead of 3,4-dichloro-benzyl chloride to yield 102 mg (37%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.3 (t,

60247330-111000

60247330 - 111000

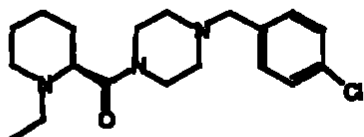
Example 49



10

15

20



25

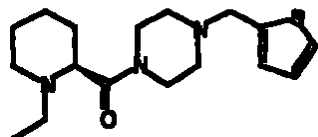
Compound 72 was prepared as described in Example 47 employing 4-chloro-benzyl-bromide instead of 3,4-dichloro-benzyl chloride to yield 44 mg (16%) as the dihydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.3 (t,

325
318

3H); 1.6 (t, 1H); 1.8 (m, 2H); 2.0 (dd, 2H); 2.2 (dd, 2H); 3.1 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 3.5 (bs, 4.5 H); 3.8 (d, 1H); 3.9 (bs, 3.5H); 4.4 (s, 2H); 4.5 (d, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 2H) ppm. MS m/z 423 (M+1).

5

Example 51



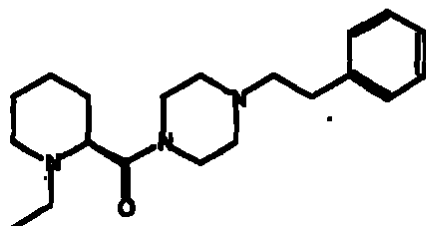
((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-(4-thiophen-2-ylmethylpiperazin-1-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 73).

10

Compound 73 was prepared as described in Example 47 employing 2-chloromethyl-thiophene instead of 3,4-dichloro-benzyl chloride. 2-chloromethyl-thiophene was prepared as described in J. Janusz et al., J. Med. Chem., 41, pp. 3515-3529 (1998). This process yielded 93 mg (50%) of compound 73. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.2 (t, 3H); 1.5 (t, 1H); 1.6 (q, 2H); 1.8 (dd, 2H); 2.0 (d, 1H); 2.9 (m, 2H); 3.1 (bs, 4H); 3.4-3.7 (m, 4H); 4.1 (bs, 1H); 4.3 (d, 1H); 4.5 (s, 4H); 7.0 (dd, 1H); 7.2 (dd, 1H); 7.5 (d, 1H) ppm. MS m/z 317 (M+1).

20

Example 52



((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-(4-phenethylpiperazin-1-yl)-methanone dihydrochloride (Compound 74).

Compound 74 was prepared as described in Example 47 employing phenethyl bromide instead of 3,4-

25

60247330-111000

60247330 . 111000

CCN1CCCCC1C(=O)N2CCCCC2CN3C=CC(OC)=CC=C3

Compound 75 was prepared as described in Example 47 employing 4-methoxybenzyl chloride instead of 3,4-dichlorobenzyl chloride to yield 133 mg (47%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.16 (d, 2H), 6.8 (d, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H), 11.2 (m, 2H), 0.98 (m, 3H) ppm. MS m/z 346.4 (M+1).

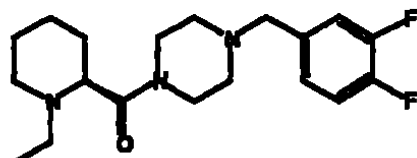
CCN1CCCCC1C(=O)N2CCCCN2CNc3ccc(F)cc3

Compound 76 was prepared as described in
25 Example 47 using 4-fluorobenzyl bromide instead of 3,4-

320

dichloro-benzyl chloride to yield 134 mg (49%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.2 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.75-1.38 (m, 5H), 1.22 (m, 1H), 0.95 (m, 3H) ppm. MS m/z 334.4 (M+1).

Example 55

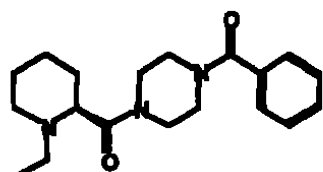


10 [4-(3,4-Difluorobenzyl)-piperazin-1-yl]-((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone (Compound 77).

Compound 77 was prepared as described in Example 47 using 3,4-difluorobenzyl bromide instead of 3,4-dichloro-benzyl chloride to yield 185 mg (65%).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.88-1.55 (m, 5H), 1.34 (m, 1H), 1.08 (m, 3H) ppm. MS m/z 352.5 (M+1).

Example 56



20 [4-((2S)-1-Ethylpiperidine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl methanone (Compound 78).

((2S)-1-Ethyl-piperidin-2-yl)-piperazin-1-yl-methanone dihydrochloride (221mg, 0.74 mmol) was

25 suspended in 5mL anhydrous DCM. N,N-

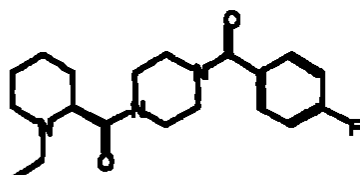
000111-0EE/h209

321

diisopropylethylamine (0.45ml, 2.6mmol) was added to the solution followed by the dropwise addition of benzoyl chloride (0.095ml, 0.81 mmol). After stirring at room temperature for 16 hours, the reaction was diluted with 5 5mL of dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo. The crude residue was purified by 10 flash chromatography (SiO₂) using a gradient from 100% dichloromethane to 6% methanol in dichloromethane to afford 110mg (45%) of the compound 78. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (t, 3H); 1.1-1.9 (m, 7H); 2.1 (bs, 1H); 2.7 (bs, 1H); 3.0 (bs, 2H); 3.2-3.9 (m, 7H); 4.1 (bs, 1H); 7.4 (m, 5H) ppm. MS m/z 330 (M+1).

15

Example 57



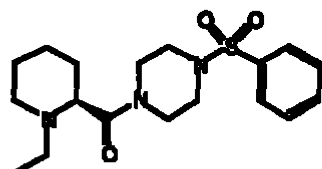
((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-[4-(4-fluorobenzoyl)-piperazin-1-yl] methanone hydrochloride (Compound 79).

Compound 79 was prepared as described in 20 Example 56 using 4-fluorobenzoyl chloride instead of benzoyl chloride to yield 148mg (54%) as the hydrochloride salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.2 (t, 3H); 1.5 (m, 1H); 1.65 (broad t, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 2.9 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 3.5 (m, 4H); 3.7 (m, 25 5H); 4.3 (m, 1H); 7.1 (t, 2H); 7.4 (m, 2H). % ppm. MS m/z 348 (M+1).

0 0111-08842 9

379
322

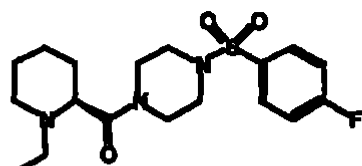
Example 58



(4-Benzenesulfonylpiperazin-1-yl)-((2S)-1-ethylpiperidin-2-yl)-methanone hydrochloride (Compound 80).

5 Compound 80 was prepared as described in
Example 56 using benzenesulfonyl chloride instead of 4-
fluorobenzoyl chloride to yield 117 mg (45%) as the HCl
salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 0.85 (t, 3H); 1.1-1.2 (m,
1.5H); 1.4-1.55 (m, 2.5H); 1.6 (d, 1H); 1.7 (d, 1H); 1.8
10 (t, 1H); 2.0 (m, 1H); 2.4 (m, 1H); 2.9 (bs, 2H); 3.0 (d,
4H); 3.5-3.8 (broad dd, 2H); 3.9 (bs, 1H); 4.1 (bs, 1H);
7.5 (t, 2H); 7.6 (t, 1H); 7.7 (d, 2H) ppm. MS m/z 366
(M+1).

Example 59



15 **((2S)-1-Ethylpiperidin-2-yl)-[4-(4-
fluorobenzenesulfonyl)-piperazin-1-yl]-methanone
hydrochloride (Compound 81).**

 Compound 81 was prepared as described in
20 Example 56 using 4-fluorobenzenesulfonyl chloride instead
of 4-fluorobenzoyl chloride to yield 181 mg (67%) as the
HCl salt. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.0 (t, 3H); 1.2-1.5
(m, 3H); 1.6 (d, 1H); 1.7-1.8 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.85
(m, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.4-3.6 (m, 5H); 4.1 (m, 1H); 7.2
25 (t, 2H); 7.7 (m, 2H) ppm. MS m/z 384 (M+1).

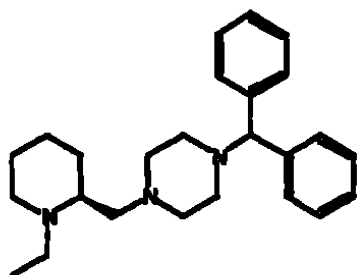
The compounds described in Examples 60-64 were

00 TTT-088742 9

320
323

prepared using the synthetic scheme depicted in Scheme 6.

Example 60



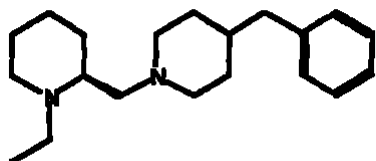
5 1-Benzhydryl-4-((2S)-1-ethylpiperidin-2-ylmethyl)-piperazine (Compound 100).

10ml (10mmol) of 1M Borane-tetrahydrofuran complex was added to a solution of 150 mg (0.36 mmol) of 1-[4-(1,1-Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-1-((S)-1-ethylpiperidin-2-yl)methanone (Compound 1) in 10ml of anhydrous THF at room temperature. The reaction was stirred for 4 days then quenched with the dropwise addition of methanol. The mixture was evaporated in vacuo to give a clear viscous oil. The crude product was dissolved in 10 ml of 1N HCl and 1ml of acetone was added and the solution stirred for 30 mins. The mixture was basified with saturated sodium bicarbonate and then extracted with dichloromethane (2x). The combined extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated to afford a clear oil that was purified by flash chromatography(SiO₂) eluting with 100:5 dichloromethane/methanol to afford 72 mg of the title compound.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.31 (m, 4H), 7.18 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.15-2.60 (m, 5H), 2.58-2.08 (m, 10H), 1.8 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.13 (m, 3H) ppm. MS: m/z (M+1) 378.5

60247330-111000

Example 61

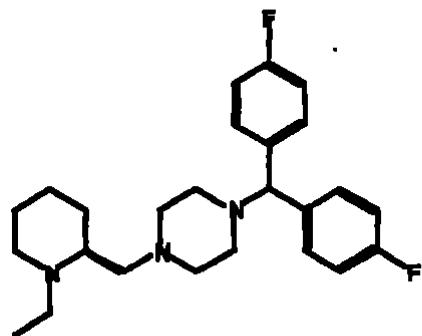


4-Benzyl-1-((2S)-1-ethylpiperidin-2-ylmethyl)-piperidine (Compound 101).

5 Compound 101 was prepared by the reduction of compound 26 as described in Example 60 to yield 141 mg.

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 4.23 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.53-3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.64 (m, 3H), 2.44
10 (m, 0.5H), 2.22 (m, 0.5H), 2.07-1.61 (m, 9H), 1.43 (t, 3H) ppm. MS m/z (M+1) 301.5

Example 62



15 **1-[Bis-(4-fluorophenyl)methyl]-4-((2S)-1-ethylpiperidin-2-ylmethyl)-piperazine. (Compound 102).**

Compound 102 was prepared by the reduction of Compound 25 as described in Example 60 to yield 369 mg.

¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.72 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 5.48 (d, 1H), 3.63 (br s, 0.5H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (m, 1.5H),
20 3.22-2.75 (m, 11H), 2.62 (m, 1H), 1.95 (m, 0.5H), 1.86 (m, 0.5H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 3H) ppm. MS: m/z (M+1) 414.6

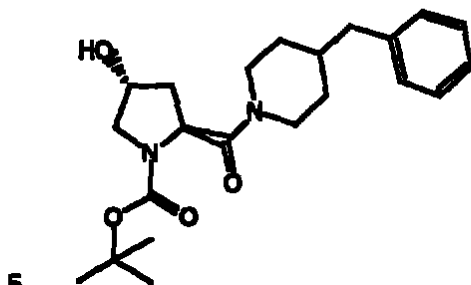
00111-03E420

372
325

Example 63

Synthesis of ((2S,4R)-1-Benzyl-4-methoxypyrrolidin-2-yl)-(4-benzylpiperidin-1-yl)methanone (Compound 153)

Step A.

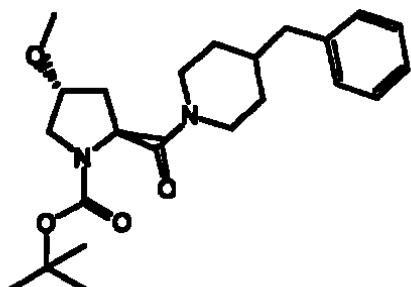


(2S,4R)-2-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Compound 151).

To Boc-4-hydroxyproline (5.0g, 21.6 mmol) in 20 mL of dichloromethane was added diisopropyl carbodiimide (3.0g, 23.9 mmol) and 1-Hydroxylbenzotriazole (3.2g, 23.8 mmol). After stirring for 1h, 4-benzylpiperidine (4.2g, 23.8 mmol) was added neat. The solution was stirred for 12 hours. The reaction was diluted with 50 ml of dichloromethane and washed with 1M HCl, NaHCO₃ (sat.), brine, dried (MgSO₄) and concentrated. The product was purified by flash chromatography to give 6.67g (80 % yield) as a white foam. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 5H), 5.40 (s, 1 H), 4.90-4.45 (m, 2H), 4.10-3.55 (m, 3H), 3.30-3.00 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.35-1.70 (m, 7H), 1.60&1.50 (s, s 9H (rotomers)), 1.40-1.10 (m, 2H) ppm. MS: m/z 389.5 (M+1).

0247330-111008

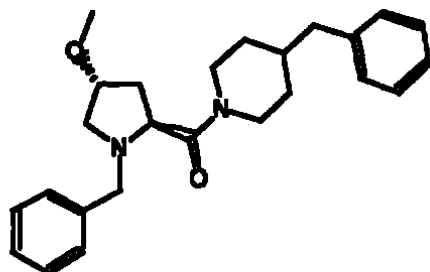
Step B.



5 (2S,4R)-2-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-4-methoxypyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (Compound 152).

To hexanes washed NaH (113 mg, 2.83 mmol) suspended in THF (5 mL) was added dropwise 2-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in THF (5 mL). After stirring for 0.5 h, methyl iodide (402 mg, 2.83 mmol) was added neat and the solution was refluxed for 4 hours. The reaction was poured into NaHCO₃ (sat.), extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated. Flash chromatography afforded 720 mg (70% yield) of a amber oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20-6.90 (m, 5H), 4.90-4.45 (m, 2H), 4.15-3.50 (m, 3H), 3.35&3.31 (s,s, 3H (rotomers)), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-1.65 (m, 6H), 1.60&1.50 (s,s 9H (rotomers)), 1.40-1.10 (m, 2H) ppm. MS: m/z 403.5 (M+1) ppm.

20 Step C.



((2S,4R)-1-Benzyl-4-methoxypyrrolidin-2-yl)-(4-benzylpiperidin-1-yl)-methanone (Compound 153).

60247330.111000

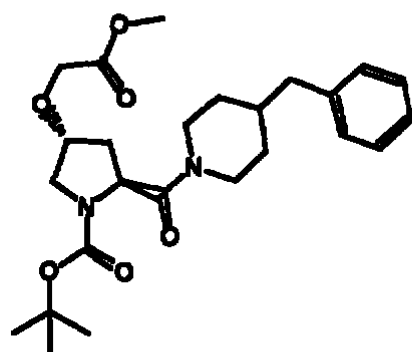
2-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-4-methoxy-
pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (720 mg,
1.79 mmol) was treated with HCl(g) in ethyl acetate.
After 1 hour the solution was evaporated and used without
5 further purification. Alkylation was performed as
described above from (4-Benzyl-piperidin-1-yl)-(4-
methoxy-pyrrolidin-2-yl)-methanone and Benzyl bromide
(459 mg, 2.68 mmol) to afford 400mg after flash
chromatography. The final compound 153 was converted to
10 a citrate salt (592 mg, 57 % yield). ¹HNMR (500 MHz,
CDCl₃) δ 7.20-6.90 (m, 10H), 4.50-4.40 (d, 2H), 4.90-3.10
(m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.00-1.80 (m,
1H), 1.60-1.35 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 2H) ppm. MS: m/z
393.5 (M+1).

15

Example 64

Synthesis of [(2S, 4R)-1-Benzyl-5-
(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-
acetic acid methyl ester (Compound 155).

Step A.



20

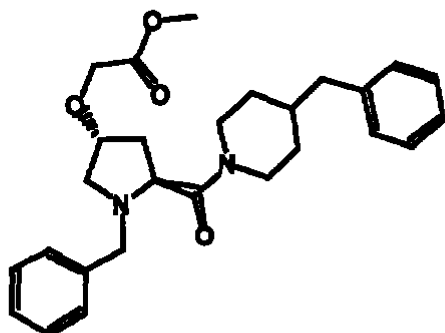
(2S, 4R)-2-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-4-
methoxycarbonylmethoxypyrrolidine-1-carboxylic acid tert-
butyl ester (Compound 154).

This was prepared via the procedure reported
25 for Example 63 (Step B) where the reaction of Compound
151 (1.0 g, 2.57 mmol) and methyl bromo acetate (488 mg,

328

5.14 mmol) afforded 581 mg (49% yield) of the desired product. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 4.95-4.65 (m, 2H), 4.45-3.65 (m, 8H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.70-2.20 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.45 (s,s, 9H(rotomers)), 1.45-1.15 (m, 2H) ppm. MS: m/z 461.5 (M+1).

Step B.



10 [(2S, 4R)-1-Benzyl-5-(4-benzylpiperidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-acetic acid methyl ester (Compound 155).

Compound 155 was prepared as described in Example 63, Step C from 2-(4-benzyl-piperidine-1-carbonyl)-4-methoxy-carboxylmethoxy-pyrroline-1-carboxylic acid tert-butyl ester (581 mg, 1.26 mmol) and Benzyl bromide (324 mg, 1.89 mmol) to afford 270 mg (48 % yield) after flash chromatography. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-6.95 (m, 10H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10-3.65 (m, 5H), 3.70-3.20 (m, 5H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.20-1.00 (m, 3H) ppm. MS: m/z 451.5 (M+1).

Example 65

Combinatorial Synthesis of Compounds Via Scheme 7

Compounds of this invention were also made via the synthetic scheme set forth in Scheme 7. The coupling

60247330.11000

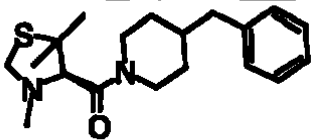
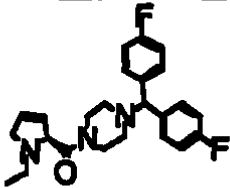
376
329

of the appropriate Boc-Amino Acid (150 μ mol) with amines (300 μ mol) was accomplished using N-cyclohexanecarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene resin (300 μ mol) as described in Example 12. The resulting Boc-protected amino amides were treated with a saturated solution of HCl in ethyl acetate (5 mL). After shaking for 3 hours, filtration and evaporation afforded the pure products as hydrogen chloride salts.

The above products were taken up in methanol (1 mL) and transferred to the reaction block wells containing K_2CO_3 (excess) suspended in CH_3CN (5 mL). The reactions were treated with the appropriate alkyl halide (300 μ mol) and the reaction block was shaken for 24 hours at ambient temperature or at 50°C, depending upon the alkyl halide. Filtration and evaporation gave the crude compounds. Purification was performed using reverse phase HPLC ($H_2O/CH_3CN/0.1\%$ TFA) to afford the desired products as determined by LCMS.

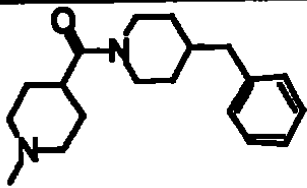
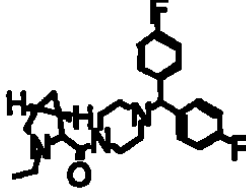
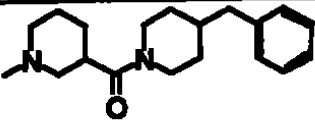
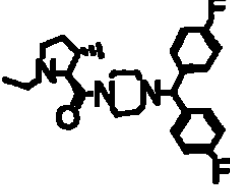
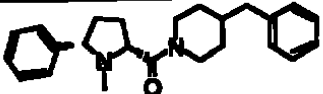
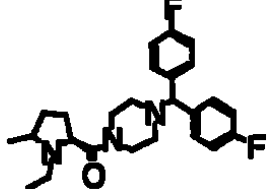
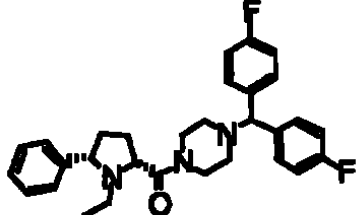
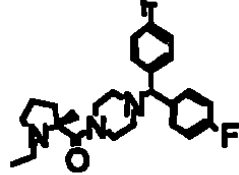
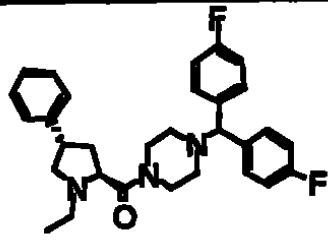
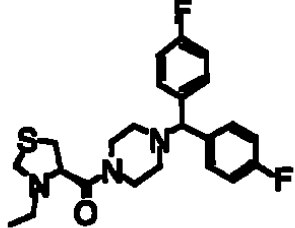
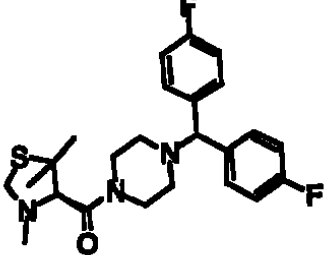
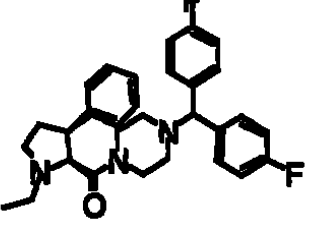
Table 2 sets forth compounds that were prepared by this method or via Scheme 3 (see Example 11) and their mass spectrometry values.

Table 2. Compounds prepared by Scheme 3 (N-methyl derivatives) Scheme 7 (N-ethyl or N-benzyl derivatives).

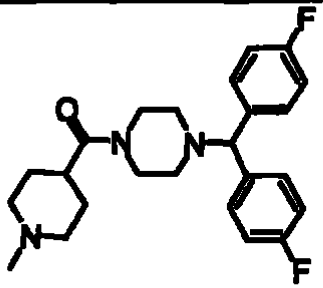
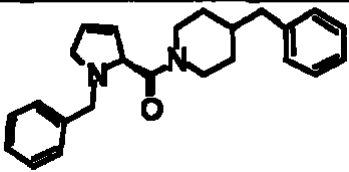
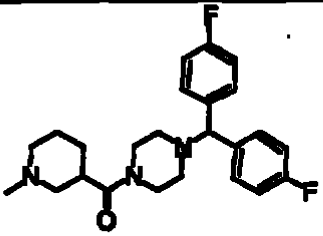
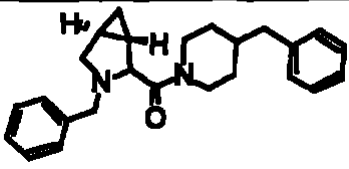
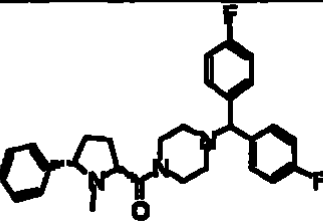
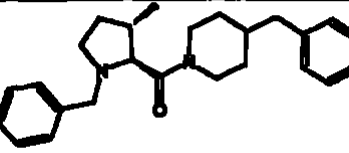
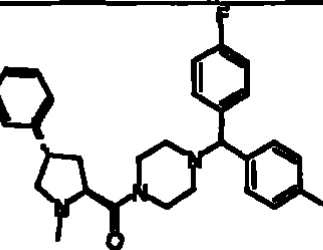
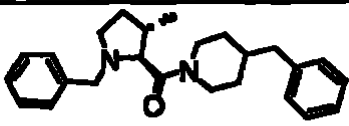
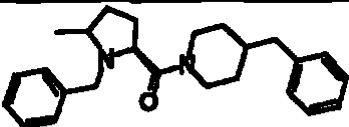
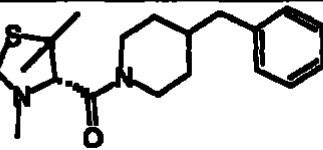
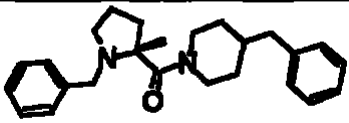
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
200		333.51	201		411.56

50247330.111000

330

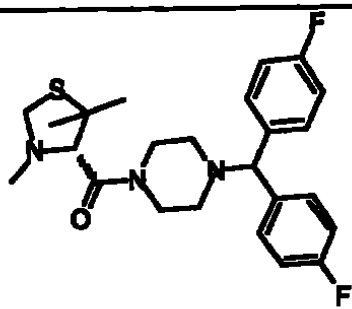
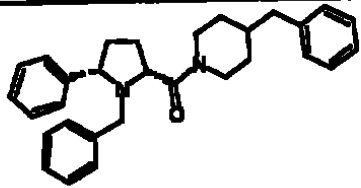
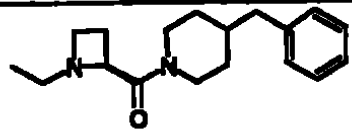
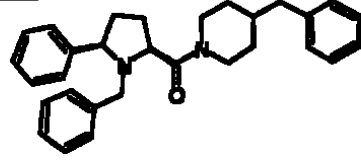
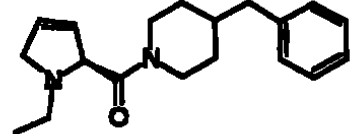
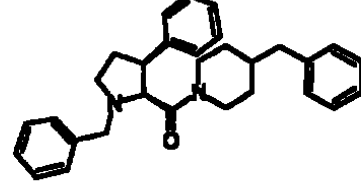
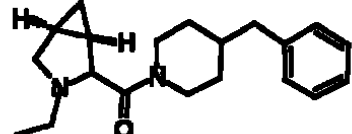
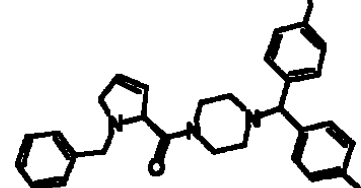
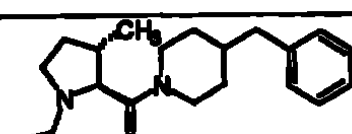
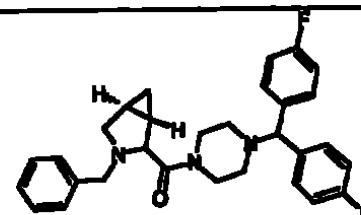
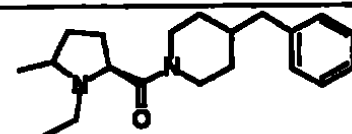
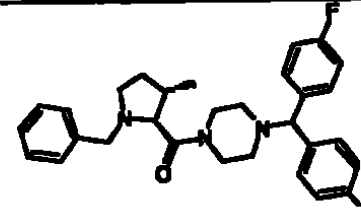
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
202		301.57	203		428.58
204		301.57	205		428.59
206		303.55	207		428.59
213		490.56	209		428.59
215		490.57	211		432.52
216		448.45	217		490.57

60247330-111000

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
218		414.51	219		490.57
220		414.52	221		359.58
222		478.5	223		376.60
224		478.5	225		487.58
			227		377.80
228		333.51	229		377.80

60247330.111 00

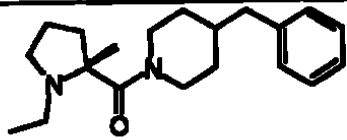
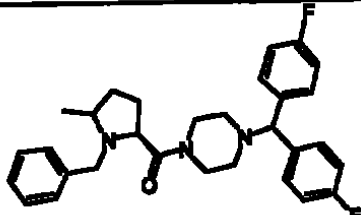
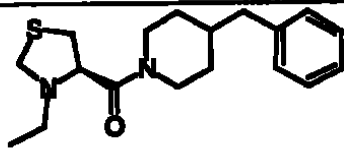
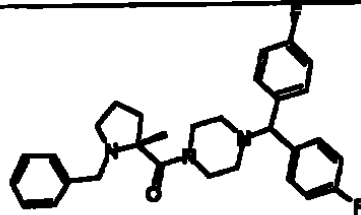
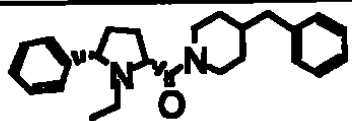
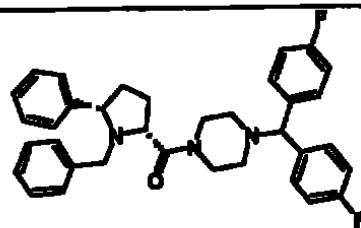
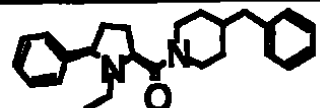
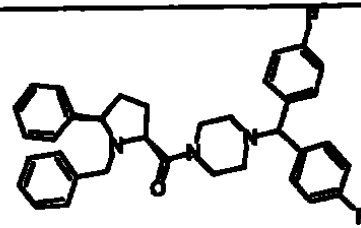
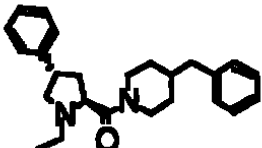
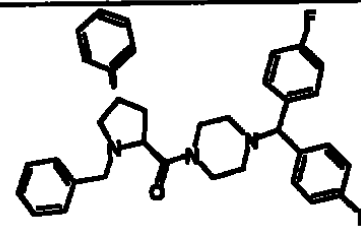
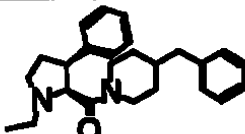
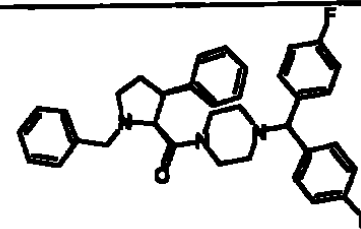
332

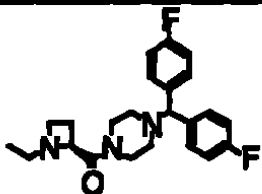
#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
230		446.45	231		439.59
232		287.54	233		439.59
234		290.53	235		439.59
236		313.57	237		474.62
238		315.60	239		488.55
240		315.60	241		490.57

60247330-111000

330
333

00077.088/420

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
242		315.60	243		490.57
244		319.53	245		490.57
246		377.60	247		552.54
248		377.60	249		552.54
260		377.60	251		552.54
262		377.60	253		552.54

#	Structure	MS (m/z)	#	Structure	MS (m/z)
254		400.57			

Example 66

Neuroprotection Assay

The ventral mesencephalic region was dissected out of embryonic day 15 Sprague-Dawley rat embryos (Harlan), dissociated into single cell suspension by a combination of trypsinization and trituration (Costantini et al., Neurobiol Dis., pp. 97-106 (1998)). Dissociated VM cells were plated into poly-L-ornithine-coated 96-well plates at a density of 85,000 cells/well in 100 uL of DMEM supplemented with 18% heat-inactivated horse serum, 0.24% glucose, 2 mM glutamine and 50 u/ml penicillin/streptomycin and incubated in a 5% CO₂ incubator. After one day in culture (DIV1), the medium was replaced with 100 uL of a defined medium (DMEM supplemented with 1x N2 cocktail (Gibco-BRL), 0.12% glucose, 2 mM glutamine, and 50 units/ml penicillin/streptomycin) containing DMSO or various concentrations of the compounds of this invention. On DIV5, neuroexcitotoxic injury was induced by the addition of various concentrations of the glutamate receptor agonist NMDA (100-400 uM). Cultures were incubated with the neurotoxin for 20 hours and the effects of neurophilin compounds were assessed using high affinity ³H-dopamine uptake according to a procedure published by Park and Mytilineou [Brain Res., 599, pp. 83-97 (1992)].

60247330-111000

335

The table below shows the results of this assay for various compounds of this invention.

Table 3. Compound Activity.

1	A	20	A
4	C	24	C
8	C	26	A
15	A	28	A
17	B	30	A
36	C	37	C
40	C	41	A
44	A	45	B
48	A	49	A
52	A	53	B
58	A	59	B
62	B	63	C
68	C	69	A
72	C	73	C
76	B	77	B
80	C	81	C
102	A	153	C
201	C	202	B
205	A	206	A
211	C	213	C
217	C	218	B

60247330.11000

342
336

221	A	222	C
225	A	227	B
230	C	231	B
234	C	235	C
238	A	239	C
242	A	243	C
246	A	247	C
250	C	251	C
254	B		

In the table above, "A" designates an EC₅₀ of less than 100 nM; "B" designates an EC₅₀ of between 100 and 500 nM; and "C" designates an EC₅₀ of greater than 500 nM. All of the compounds tested above had EC₅₀ values of less than 1250 nM. It is expected that all compounds of this invention will show detectable activity in this assay.

While we have described a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic examples may be altered to provide other embodiments which utilize the compounds and methods of this invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments which have been represented by way of example.

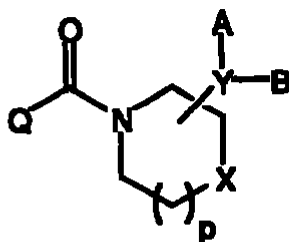
60247330-111000

337

CLAIMS

We claim:

1. A compound of the formula:



, wherein:

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring system wherein in said ring system:

- a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;
- b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;
- c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;
- d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;
- e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹;
- f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, =O, =N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; and
- g. Q is not an indole or a pyroglutamic moiety, wherein

each R¹ is independently selected from (C₁-C₆)-

60247330-11100

2/5
338

straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, -SO₂H, =O, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₁-C₆)-straight or branched alkenyl, O-[(C₁-C₆)-straight or

60247330-111000

branched alkyl], O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkenyl], O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, -(R³)(R⁴), carboxyl, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) carboxamides, N-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N-di-(C₁-C₆-straight or branched alkyl or C₂-C₆-straight or branched alkenyl) sulfonamides;

each of R³ and R⁴ are independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl; or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

each R² is independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C(R²)₂, N, N(R²), O, S, S(O), or S(O)₂;

Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or branched) alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R);

p is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from hydrogen or Ar; or one of A or B is absent; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure may be linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

60247330.11000

2. The compound according to claim 1, wherein Q is a 5 to 6 membered partially unsaturated or fully saturated heterocyclic ring, wherein one ring atom is nitrogen and the other ring atoms are carbon.

3. The compound according to claim 2, wherein Q is selected from piperidyl or pyrrolidyl optionally substituted at one of the ring carbons with phenyl, methyl or hydroxy.

4. The compound according to claim 1, wherein R¹ is selected from (C₁-C₆)-straight alkyl, or (C₁-C₆)-straight alkyl-Ar.

5. The compound according to claim 4, wherein R¹ is selected from methyl, ethyl, benzyl, chlorobenzyl, dichlorobenzyl, bromobenzyl, fluorobenzyl, or methoxybenzyl.

6. The compound according to claim 5, wherein R¹ is selected from methyl, ethyl, 3-methyl-but-2-aryl, benzyl, 3-methoxybenzyl, or 3-fluorobenzyl.

7. The compound according to claim 1, wherein:

p is 0 or 1; and
X is C or N.

8. The compound according to claim 7, wherein:

p is 1.

9. The compound according to claim 1, wherein Y is a bond, -O- or -CH.

000111000-111000

10. The compound according to claim 1, wherein one of A or B is selected from optionally substituted phenyl or optionally substituted pyridyl and the other of A or B is selected from hydrogen, optionally substituted phenyl, optionally substituted pyridyl, or is absent.

11. The compound according to claim 10, wherein one of A or B is selected from phenyl, fluorophenyl, chlorophenyl or dichlorophenyl and the other is selected from phenyl, fluorophenyl, hydrogen or is absent.

12. The compound according to claim 1, wherein said compound is selected from any one of compounds 1, 7, 15, 20, 21, 26, 28, 30, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 58, 60, 65, 69, 100, 101, 102, 205, 206, 221, 223, 225, 238, 240, 242, or 246.

13. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 12 in an amount sufficient to stimulate nerve growth or prevent neurodegeneration; and a pharmaceutically acceptable carrier.

50247330.111000

342

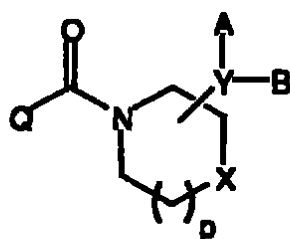
14. The composition according to claim 13, additionally comprising a neurotrophic factor.

15. The composition according to claim 14, wherein said neurotrophic factor is selected from nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives such as gIGF-1 and Des(1-3)IGF-I, acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5).

16. The composition according to claim 13, wherein said composition is formulated for oral or parenteral administration to a patient.

17. The composition according to claim 14, wherein said composition is formulated for oral or parenteral administration to a patient.

18. A method for promoting neuronal repair or preventing neuronal damage in a patient or in an ex vivo nerve cell comprising the step of administering to said patient or said cell an amount of a compound sufficient to promoting neuronal repair or preventing neuronal damage, wherein said compound has the formula:



, wherein:

each Q is a monocyclic, bicyclic or tricyclic ring

0247330-11000

343

system wherein in said ring system:

- a. each ring is independently partially unsaturated or fully saturated;
- b. each ring comprises 3 to 7 ring atoms independently selected from C, N, O or S;
- c. no more than 4 ring atoms in Q are selected from N, O or S;
- d. any S is optionally replaced with S(O) or S(O)₂;
- e. at least one ring comprises a N ring atom that is substituted with R¹; and
- f. one to five hydrogen atoms in Q are optionally and independently replaced with halo, -OH, =O, =N-OR¹, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, O-[(C₁-C₆)-straight or branched alkyl]-Ar, O-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, O-[(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl]-Ar, or O-Ar; wherein

each R¹ is independently selected from (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, Ar-substituted-(C₁-C₆)-straight or branched alkyl, (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl, or Ar-substituted-(C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl; wherein

one to two CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl chains in R¹ are optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R²), wherein when R¹ is bound to nitrogen, the CH₂ group of R¹ bound directly to said nitrogen cannot be replaced with C(O);

Ar is selected from phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indenyl, azulenyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrrolyl,

60247330.11000

344

oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyraolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benoxazolyl, pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, benzo[b]thiophenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, quinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, isoquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, or any other chemically feasible monocyclic or bicyclic ring system, wherein each ring consists of 5 to 7 ring atoms and wherein each ring comprises 0 to 3 heteroatoms independently selected from N, O, or S, wherein

each Ar is optionally and independently substituted with one to three substituents selected from halo, hydroxy, nitro, $-SO_2H$, $=O$, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_1-C_6) -straight or branched alkenyl, $O-[(C_1-C_6)$ -straight or branched alkyl], $O-[(C_1-C_6)$ -straight or branched alkenyl], O -benzyl, O -phenyl, 1,2-methylenedioxy, $-N(R^3)(R^4)$, carboxyl, $N-(C_1-C_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) carboxamides, $N-(C_1-C_6)$ -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides, or N,N -di- (C_1-C_6) -straight or branched alkyl or C_2-C_6 -straight or branched alkenyl) sulfonamides;

each of R^3 and R^4 are independently selected from (C_1-C_6) -straight or branched alkyl, (C_2-C_6) -straight or branched alkenyl or alkynyl, hydrogen, phenyl or benzyl;

60247330-111000

or wherein R³ and R⁴ are taken together with the nitrogen atom to which they are bound to form a 5-7 membered heterocyclic ring;

R² is selected from hydrogen, (C₁-C₆)-straight or branched alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched alkenyl or alkynyl;

X is selected from C, N(R²), N, O, S, S(O), or S(O)₂

Y is selected from a bond, (C₁-C₆)-straight or branched) alkyl, or (C₂-C₆)-straight or branched) alkenyl or alkynyl; wherein one to two of the CH₂ groups of said alkyl, alkenyl, or alkynyl is optionally and independently replaced with O, S, S(O), S(O)₂, C(O) or N(R);

P is 0, 1 or 2;

each of A and B is independently selected from hydrogen or Ar; and

wherein two carbon ring atoms in the depicted ring structure may be linked to one another via a C₁-C₄ straight alkyl or a C₂-C₄ straight alkenyl to create a bicyclic moiety.

19. A method for promoting neuronal repair or preventing neuronal damage in a patient or in an ex vivo nerve cell, glial cell, chromafin cell or stem cell comprising the step of administering to said patient or said cell a compound according to any one of claims 1 to 12 in an amount sufficient to promote neuronal repair or prevent neuronal damage.

20. The method according to claim 18, comprising the additional step of administering to said patient a neurotrophic factor either as part of a multiple dosage from together with said compound or as a separate dosage form.

50247330-111000

373
346

21. The method according to claim 19, comprising the additional step of administering to said patient a neurotrophic factor either as part of a multiple dosage from together with said compound or as a separate dosage form.

22. The method according to claim 20 or 21, wherein said neurotrophic factor is selected from nerve growth factor (NGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives such as gIGF-1 and Des(1-3)IGF-I, acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin 4/5 (NT-4/5).

23. The method according to claim 18, wherein said method is used to treat a patient suffering from a disease selected from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Gullain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases,

50247330-111000

motor neuron diseases, sciatic injury, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve injury and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia.

24. The method according to claim 19, wherein said method is used to treat a patient suffering from a disease selected from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Guillain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic injury, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve injury and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia.

25. The method according to claim 20 or 21, wherein said method is used to treat a patient suffering

60247330-11000

from a disease selected from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Gullain-Barre syndrome, Parkinson's disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic injury, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve injury and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Familial British Dementia, and Frontotemporal Dementia.

26. The method according to claim 22, wherein said method is used to treat a patient suffering from a disease selected from trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muscular dystrophy, muscle injury, progressive muscular atrophy, progressive bulbar inherited muscular atrophy, herniated, ruptured, or prolapsed intervertebrae disk syndrome's, cervical spondylosis, plexus disorders, thoracic outlet destruction syndromes, peripheral neuropathies, such as those caused by lead, dapsone, ticks, or porphyria, other peripheral myelin disorders, Alzheimer's disease, Gullain-Barre syndrome, Parkinson's

60247330.111000

349

disease and other Parkinsonian disorders, ALS, Tourette's syndrome, multiple sclerosis, other central myelin disorders, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, sciatic injury, neuropathy associated with diabetes, spinal cord injuries, facial nerve injury and other trauma, chemotherapy- and other medication-induced neuropathies, Huntington's disease, and protein fibrillization diseases, such as Diffuse Lewy Body disease, Alzheimer's disease-Lewy Body variant, Famillal British Dementia, and Frontotemporal Dementia.

0247330-11000

376
350

ABTRACT

The present invention relates to piperazine and
piperidine derivatives, which are especially useful for
treating or preventing neuronal damage, particularly
5 damage associated with neurological diseases. These
compounds are also useful for stimulating nerve growth.
The invention also provides compositions comprising the
compounds of the present invention and methods of
utilizing those compositions for treating or preventing
10 neuronal damage or for stimulating nerve growth.

60247330.11000



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de enero de 2001

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: 60/247,330
FECHA DE PRESENTACIÓN: 10 de noviembre de 2000

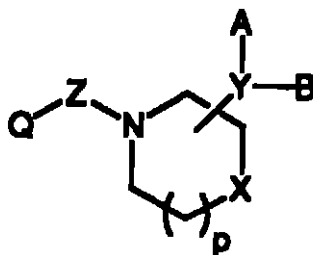


Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

L. EDELEN

Oficial certificador

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;

b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionado de C, N, O o S;

c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;

d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S(O) o S(O)₂;

e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;

f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcional e independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo o alquinilo recto o ramificado (C₂-C₆), alquenilo o alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado]-Ar, alquenilo o alquinilo O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; y

g. Q no es un indol o una porción piroglutámica, en donde

Cada R¹ es independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alquilo cicloalquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo o alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo alquinilo Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado; en donde

Uno a dos grupos CH₂ de dichas cadenas de alquilo, alquenilo, o alquinilo, en R₁ son opcional e independientemente reemplazadas con O, S, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R²), en donde cuando R¹ está unido al nitrógeno, el grupo CH₂ del R¹ unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con C(O);

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftil, indenilo, azuleno, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritiano, indolisino, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisino, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, eptalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alquenilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenilo, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alquenilo (C₂-C₆)-recto ramificado)

carboxamidas, N,N-di-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificad o alquenoilo C_2-C_6 -recto o ramificad) carboxamidas, N-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenoilo C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C_1-C_6 -recto o ramificado o alquenoilo C_2-C_6 -recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, alquenoilo o alquinoilo (C_2-C_6)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzilo, o en donde R^3 y R^4 son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

Cada R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenoilo o alquinoilo (C_2-C_6)-recto o ramificado;

X se selecciona de $C(R^2)_2$, $N(R^2)$, N, O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C_1-C_6)-recto o ramificado, o alquenoilo o alquinoilo (C_2-C_6)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH_2 de dicho alquilo, alquenoilo o alquinoilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)$ o $N(R_2)$;

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionado de hidrógeno o Ar; o uno de A o B está ausente; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C_1-C_4 recto o un alquenoilo C_2-C_4 recto para crear una porción bicíclica.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde Q se selecciona a partir de un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros parcialmente insaturados o completamente saturados en donde un átomo del anillo es nitrógeno y el resto de átomos del anillo son carbono.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde Q se selecciona a partir de piperidino o pirrolidilo opcionalmente sustituido en uno de los carbonos del anillo con fenilo, metilo o hidroxilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona a partir de alquilo recto con 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo-Ar recto (C_1-C_6).
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^1 se selecciona a partir de metilo, etilo, bencil, clorobencilo, diclorobencilo, bromobencilo, fluorobencilo, o metoxibencilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 se selecciona a partir de metilo, etilo, 3-metil-but-2-enilo, bencilo, 3-metoxibencilo o 3-fluorobencilo.

7. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, en donde:

p es 0 o 1; y

x es C o N.

8. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, en donde:

p es 1.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Y es un enlace, -O-, o -CH.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de A o B es seleccionado a partir de fenilo opcionalmente sustituido o piridilo opcionalmente sustituido y el otro A o B se selecciona a partir de hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o está ausente.

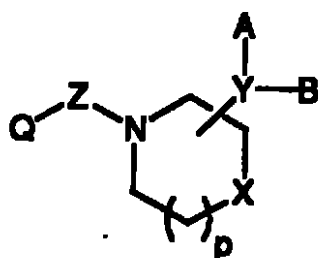
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde uno de A o B está ausente o se selecciona a partir de fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, o diclorofenilo, y el otro de A o B se selecciona a partir de fenilo, fluorofenilo, hidrógeno o está ausente.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos 1, 7, 15, 20, 21, 26, 28, 30, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 58, 60, 65, 69, 100, 101, 102, 205, 206, 221, 223, 225, 238, 240, 242, o 246.
13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento del nervio o impedir la neurodegeneración; y un portador farmacéuticamente aceptable.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, que adicionalmente comprende un factor neurotrófico.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho factor neurotrófico se selecciona a partir del factor de crecimiento de nervio (NGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrópico derivado de línea de célula glial (GDNF), neurotrofin-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha composición es formulada para administración oral o parenteral a un paciente.

18. Un método para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal en un paciente o en una célula de nervio ex vivo que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o a dicha célula una cantidad de un compuesto suficiente para promover la reparación neuronal o para impedir el daño neuronal, en donde dicho compuesto tiene la fórmula:



en donde:

cada Q es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, en donde en dicho sistema de anillo:

a. cada anillo es independientemente insaturado de manera parcial o completamente saturado;

b. cada anillo comprende 3 a 7 átomos de anillo independientemente seleccionados de C, N, O o S;

c. no más de cuatro átomos del anillo en Q son seleccionados de N, O o S;

d. cualquier S es opcionalmente reemplazado con S(O) o S(O)₂;

e. al menos un anillo comprende un átomo de anillo N que es sustituido con R¹;

f. De uno a cinco átomos de hidrógeno en Q son opcionalmente independientemente reemplazados con halo-OH, =O, =N-OR₁, alquilo recto o ramificado (C₁-C₆), alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₆)-recto o ramificado, alqueno o alquino recto o ramificado (C₂-C₆), alqueno o alquino Ar-sustituido-(C₂-C₆)-recto o ramificado, alquilo O-C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto ramificado]-Ar, alqueno o alquino O-(C₂-C₆)-recto o ramificado, O-[alqueno o alquino (C₂-C₆)-recto o ramificado]-Ar, o O-Ar; en donde

Cada R¹ es independientemente seleccionado de alquilo (C₁-C₁₀)-recto o ramificado, alquilo Ar-sustituido-(C₁-C₁₀)-recto o ramificado, alqueno o alquilo (C₂-C₁₀)-recto o ramificado, o alqueno o alquino Ar-sustituido-(C₂-C₁₀)-recto o ramificado; en donde

Uno a d s grupos CH_2 de dichas cadenas de alquilo, alquenal, o alquino, en R_1 s n p c i n a l e independientemente reemplazadas con O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})$ o $\text{N}(\text{R}^2)$, en donde cuando R^1 está unido al nitrógeno, el grupo CH_2 del R^1 unido directamente a dicho nitrógeno no puede ser reemplazado con $\text{C}(\text{O})$;

Ar se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indenil, azuleno, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, oxazolil, tiazolilo, imidazolilo, piraxolilo, pirazolinilo, piraolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benoxazolilo, piridazinilo, 2-pirimidinil, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritiano, indolisinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-indazolilo, benzimidiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolisinilo, quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cinolinilo, eptalasinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, o cualquier otro sistema de anillo monocíclico o bicíclico químicamente factible, en donde cada anillo consiste de 5 a 7 átomos de anillo en donde cada anillo comprende 0 a 3 hétéroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S, en donde

Cada Ar es opcionalmente e independientemente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de hal, hidroxil, nitro, =O, -SO₃H, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alqueno (C₁-C₆)-recto o ramificado, O-[alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-[alqueno (C₁-C₆)-recto o ramificado], O-benzilo, O-fenil, 1,2-metilenedioxi, -N(R³)(R⁴), carboxilo, N-(alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado o alqueno (C₂-C₆)-recto o ramificado) carboxamidas, N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alqueno C₂-C₆-recto o ramificado) carboxamidas, N-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alqueno C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas, o N,N-di-(alquilo C₁-C₆-recto o ramificado o alqueno C₂-C₆-recto o ramificado) sulfonamidas;

Cada uno de los R³ y R⁴ son independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, alqueno o alquino (C₂-C₆)-recto o ramificado, hidrógeno, fenilo o benzil, o en donde R³ y R⁴ son tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros;

R² es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alqueno o alquino (C₂-C₆)-recto o ramificado;

X se selecciona de C(R²)₂, N(R²), N, O, S, S(O), o S(O)₂;

Y se selecciona de un enlace, -O-, alquilo (C₁-C₆)-recto o ramificado, o alquenilo alquinilo (C₂-C₆)-recto o ramificado; en donde Y está unido al anillo descrito vía un enlace simple o un enlace doble; y en donde uno a dos de los grupos CH₂ de dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcional e independientemente reemplazado con O, As, S(O), S(O)₂, C(O) o N(R₂);

P es 0, 1 o 2;

Cada uno de A y B es independientemente seleccionad de hidrógeno o Ar; y

En donde dos átomos del anillo de carbono en la estructura del anillo descrita están opcionalmente unidos uno al otro por vía de un alquilo C₁-C₄ recto o un alquenilo C₂-C₄ recto para crear una porción bicíclica.

19. Un método para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal en un paciente o en una célula de nervio ex vivo, célula glial, célula de cromafina o célula de vástago que comprende la etapa de administrar a dicho paciente o a dicha célula un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en una cantidad suficiente para promover la reparación neuronal o impedir el daño neuronal.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho

paciente un factor neurotrófico sea como parte de una dosificación múltiple junto con dicho compuesto o como una forma de dosificación separada.

21. El método de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente un factor neurotrófico sea como parte de una dosificación múltiple junto con el dicho compuesto o como una forma de dosificación separada.

22. El método de acuerdo con las reivindicaciones 20 o 21, en donde dicho factor neurotrófico es seleccionado del factor de crecimiento del nervio (MGF), factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) y sus derivados truncados activos tales como gIGF-1 y Des (1-3)IGF-I, factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (aFGF y bFGF, respectivamente), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factores neurotróficos ciliares (CNTF), factor neurotrófico derivado de la línea de célula glial (GDNF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofin 4/5 (NT-4/5).

23. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva,

síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías

periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsona, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de

Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central, ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho método es usado para tratar un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de neuralgia trigeminal, neuralgia glosofaríngea, Palsy de Bell, miastenia gravis, distrofia muscular, daño muscular, atrofia muscular progresiva, atrofia muscular heredada bulbar progresiva, síndrome del disco intervertebral herniado, roto, o prolapsado, espondilosis cervical, desórdenes del plexo, síndrome de destrucción de salida torácica, neuropatías periféricas, tales como aquellas causadas por plomo, dapsone, "tick", o porfiria, otros desórdenes de mielina periféricos, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de parkinson y otros desórdenes Parkinsonianos, ALS, síndrome de Tourette, esclerosis múltiple, otros desórdenes de mielina central,

ataques e isquemia asociados con ataques, paropatía neural, otras enfermedades degenerativas neurales, enfermedades neuromotoras, daño ciático, neuropatías asociadas con diabetes, daños de la columna, daño del nervio facial y otro trauma, quimioterapia- y otras neuropatías inducidas por medicación, enfermedad de Huntington, y desórdenes de fibrilación de proteína, tales como enfermedad del cuerpo de Lewy difusa, enfermedad de Alzheimer, demencia Británica Familiar, y demencia fronto temporal.

[illegible]

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 2,100
FECHA : FEBRERO 5 DE 1941

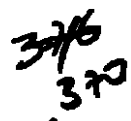
[illegible]

DATE	DESCRIPTION	TOTAL COMPLETED
50705-01-01	50705-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN
		TOTAL 1
		753,120.00
		753,120.00

DATE: _____

המסמך נמצא בבעלות משרד המשפטים
מסמך זה אינו חלק מהתקופה 1948-1957

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Peticiones : 2167599 : 2000000 Folios: 377
 Folio : 1771 : 2001-02-01 : 1781215
 Trámites : 002 PRESENTES D : RESISTENCIA/ 411 PRESENTES
 Dependencias: 0000 DEPENDENCIAS DE LAS DEPENDENCIAS

[illegible]

RELIGIO CRISTIAN DE PAZ : 31 - 6,27
 FECHA : 1980 5 DE ABRIL

***** CONGRATULATIONS *****

REPRESENTATIVE	TIME PAGE	DATE	CITY	NO. PAGE	PERIOD	NO. PAGE
EMILIO A. ROSALES	CONSIGNACION	27/07/2011	LA OLA	27/07/2011	27/07/2011	27/07/2011

4444 4 4 4 4 4 4 4 4 4444

DATE		TIME	LOCATION	TYPE	STATUS	REMARKS
1	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
2	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
3	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
4	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
5	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
6	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
7	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
8	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
9	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
10	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
11	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
12	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
13	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
14	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
15	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
16	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
17	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
18	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
19	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
20	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
21	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
22	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
23	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
24	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
25	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
26	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
27	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
28	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
29	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
30	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
31	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
32	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
33	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
34	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
35	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
36	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
37	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
38	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
39	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
40	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
41	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
42	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
43	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
44	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
45	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
46	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
47	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
48	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
49	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000
50	1945-11-14	08:00	1000	1000	1000	1000

החל. הן הן בעצמם. הן הן בעצמם.

REMARKS: _____

DESCRIPCION DE CADA ADITIVO AL EVOLUCIONANTE N.º

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



371 372

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6,021
FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	Tipo PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Gr. PASO
CARVETIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	999-00110-1	2719726	05/02/2001	30,074,736.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. DEBITADA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 TRANSFERENCIA DE UNA PRIORIDAD EN NY	100,000.00
	TOTAL :	\$ 100,000.00

CON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRANITE

PATENTE DE INVENCION [K]

MODELO DE UTILIDAD [1]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas 333 [X]

COMPLETA

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

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

COMPLETA

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO

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

COMPLETA

INCOMPLETA [1]

Firma Responsable

Fecha: _____



373

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-9891
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1012
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia