730 1
414

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

53182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02013028 00000005 Folios: 414
Fecha (AMD): 2002-06-04 15:17:15
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 02013028**
Solicitud de patente.
Solicitante: AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted que doy respuesta parcial al auto No. 9639 notificado por estado el 21 de marzo de 2002, en los siguientes términos:

1. El lugar de constitución de la sociedad es Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América.

2. Acompaño el documento de poder de la sociedad AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., domiciliada en Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, en el que consta la existencia, constitución y representación legal de la sociedad y el cual me faculta para obrar en este caso, debidamente traducido y legalizado, en fotocopia autenticada.

3. Acompaño la traducción al castellano de la memoria descriptiva y reivindicaciones.

El término para presentar la documentación faltante vence el próximo 19 de julio, lo cual haremos antes de esta fecha.

Señor Superintendente,

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903.

CARRERA 11A No. 94-76 OF. 308 - TELS.: 616 1425 - 616 1948 - 616 1935 - 616 1961 FAX: 616 3976 A. AEREO 3830
CABLES HOLLMANN - BOGOTA

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
R. PETER WIDIN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
COUNTY CLERK

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
COUNTY OF SOMERSET

CERTIFIED

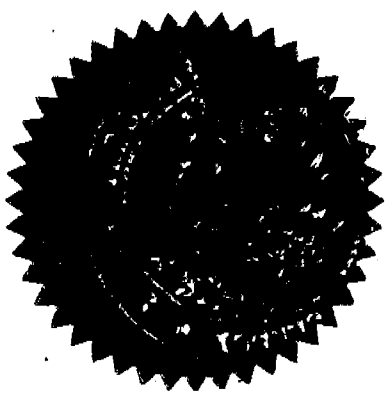
5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 9TH DAY OF APRIL 2002

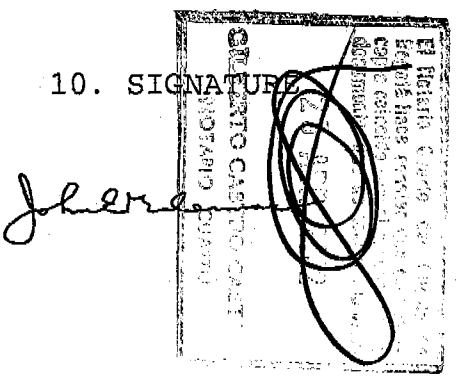
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A149012

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE



732 B

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned , acting on behalf of and representing of AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., domiciled in 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, USA, hereby appoint(s) GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO and/or LUIS PATIÑO LEYVA, domiciled in Bogotá D.C, Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in East Millstone NJ on this 1st day of March of 2022.

ROSS J. OEHLER
ASSISTANT SECRETARY

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de AVENTIS PHARMACEUTICALS INC., con domicilio en 300 Sommerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América, nombro(amos) a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o LUIS PATIÑO LEYVA, con domicilio en Bogotá D.C, República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de

El Notario Cuarto del Círculo de Bogotá hace constar que esta fotocopia coincide con el original de un documento que fue exhibido a la vista

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

733 4

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

On this **1st** day of **March, 2002**, personally appeared before me, **Ross J. Oehler, Assistant Secretary**, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, **Power of Attorney,** and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated **November 29, 2000**, is based on a **Resolution of the Board of Directors of said Corporation**, which I have seen, appointing the said individual Attorney-in-fact with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation,

SEAL

Nancy J Ingram
Notary Public

Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires **August 2, 2004**

Notary Signature
Print or Type Name
of Notary Expiration

STATE OF NEW JERSEY
COUNTY OF SOMERSET. } ss.:

I, PETER R. WIDIN, Clerk of the County of Somerset and also Deputy Clerk of the Superior Court in and for said County, the same being a Court of Record, Do Hereby Certify, that Nancy J InGram whose name is subscribed to the certificate of acknowledgement, proof or affidavit of the annexed instrument, was at the time of taking such aknowledgement, proof or affidavit, a NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY in and for said State, duly appointed, qualified, commissioned and sworn and authorized by law to take affidavits, acknowledgements or proofs of deeds or conveyances for lands, tenements or hereditaments and other instruments in writing in said State of New Jersey. And I further Certify, that I am well acquainted with the handwriting of said official and verily believe the signature to the said certificate of acknowledgement, proof or affidavit is genuine.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said County on

APR - 5 2002 R. PETER WIDIN Clerk.
by Deborah K. Anderson Special Deputy Clerk.

ESTADO DE NEW JERSEY, CONDADO DE SOMERSET

Yo, Peter S. Widin, Secretario del Condado de Somerset y Secretario Suplente de la Corte Superior de dicho Condado, la cual es una Corte de Registro, certifico que Nancy J. Ingram, cuyo nombre aparece suscrito al certificado de reconocimiento, prueba o declaración del instrumento adjunto, era en el momento de tomar tal reconocimiento, prueba o declaración Notaria Pública en y para el Estado de New Jersey, debidamente nombrada, calificada, comisionada y juramentada y autorizada por la ley para tomar declaraciones, reconocimientos o pruebas de escrituras o traspasos de tierras, tenencias o herencias y otros instrumentos escritos en el mencionado Estado. Y certifico además que conozco bien la firma de dicha funcionaria y estoy convencido de que la firma que aparece en el mencionado certificado de reconocimiento, prueba o declaración es genuina.

En testimonio de lo cual coloco mi firma y el sello del Condado el día de hoy 5 de Abril del 2002.

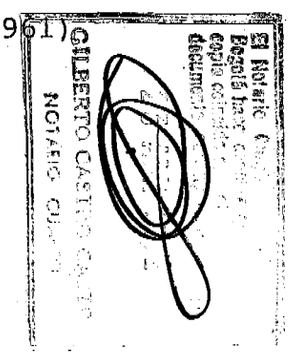
R. Peter Widin, Secretario

Deborah L. Anderson, Secretaria Especial Suplente

(Firma y Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)



1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. Ha sido firmado por: R. Peter Widin
3. En su calidad de: Secretario del Condado
4. Y lleva el sello: del Condado de Somerset

Confirmado

5. En: Trenton, New Jersey 6. El día: Abril 9/2002
7. Por: John E. McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.: A149012
9. Sello: Secretaría de Estado de New Jersey
10. Firma: (ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

223893

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 APR 22 P 12:19

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

El Notario Cuarto del Círculo de Bogotá hace constar que esta fotocopia coincide con el original de un documento que he tenido a la vista

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

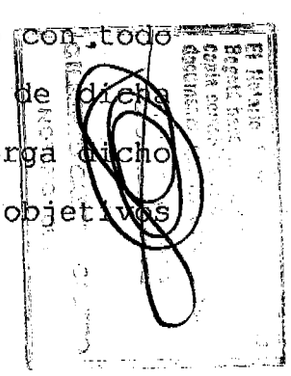
TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES de las certificaciones y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía AVENTIS PHARMACEUTICALS INC domiciliada en Bridgewater, New Jersey, E.U.A., otorga a Gustavo Hollmann Restrepo y/o Luis Patiño Leyva.

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE NEW JERSEY
CONDADO DE SOMERSET

El día 1° de Marzo del año 2002 ante la suscrita Notaria compareció personalmente Ross J. Oehler, Secretario Suplente, quien yo sé o quien comprobó ante mí que es la persona mencionada en el adjunto poder y quien lo ejecutó, y él reconoció haber ejecutado dicho instrumento como un acto libre y voluntario destinado para los usos y propósitos allí expresados en virtud a la autoridad que le concede la mencionada sociedad, la cual está incorporada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Certifico además que dicha autoridad, fechada el 29 de Noviembre del 2000, se basa en una resolución de la Junta de Directores de la mencionada sociedad, documento que yo he tenido a la vista, nombrando a la mencionada persona apoderado con todo poder para firmar el instrumento adjunto en nombre de dicha sociedad, y que los propósitos para los cuales se otorga dicho instrumento se encuentran dentro del alcance de los objetivos o actividades de la mencionada corporación.



Nancy J. Ingram
Notaria Pública del Estado de New Jersey
Mi comisión expira Agosto 2 del 2004
(Firma y Sello Oficial)

53182 Expediente c/o 02013028 736

NUEVOS DERIVADOS DE CARBONILO SUBSTITUIDOS HETEROCICLICAMENTE Y SU USO COMO LIGANTES DEL RECEPTOR D_3 DE DOPAMINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos que selectivamente se enlazan al receptor D_3. Generalmente se cree que el efecto terapeútico de los agentes antipsicóticos (neurolépticos) actualmente disponibles se ejerce a través del bloqueo de los receptores D_2, no obstante también se cree que este mecanismo es responsable de los indeseables efectos secundarios extrapiramidales (eps) asociados con varios agentes neurolépticos. Deseando no quedar atados por la teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor D_3 de dopamina puede dar lugar a actividad antipsicótica beneficiosa sin efectos secundarios extrapiramidales (eps) significativos (ver por ejemplo Sokoloff y colaboradores, Nature, 1990;347: 146-151; y Schwartz y colaboradores, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). Este receptor se presenta alta abundancia en las regiones del cerebro asociadas con las funciones emocionales y cognitivas. Los compuestos que enlazan selectivamente el receptor $D3_3$ son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos del sistema nervioso central. Estos trastornos del sistema nervioso central incluyen las siguientes indicaciones:

1) Psicosis (incluyendo esquizofrenia) - Ver, por ejemplo, *Biochem Pharmacol*,1992,3(4),659-66; *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16(4),295-314; Neuropsychopharmacology, 1997,16(6),375-84; *Am J Psychiatry*, 199,156(4),610-616; *Psychopharmacology (Berl)*, 1995,120(1)67-74.

2) Dependencia y abuso de substancias - Ver, por ejemplo, *Neuroreport*, 1997,8(9-10),2373-2377; *J Pharmacol Exp Ther*, 1996,278(3),1128-37; *Brain Res Mol Brain Res*,1997,45(2),335-9.

3) Trastornos del estado de ánimo (incluyendo manías, trastornos depresivos y trastornos bipolares) - Ver, por ejemplo,

Clin Neuropharmacol, 1998,21(3),176-80; *Am J Med genet*, 1998,81(2),192-4; *J Clin Psychiatry*, 1995,56(11),514-518; *J Clin Psychiatry*, 1995(56(9),423-429; *Am J Med Genet*, 1995,60(3),234-237; *Pharmacopsychiatry*, 1999,32(4),127-135; *J Afecc Disord*, 199,52(1-3),275-290; *Am J Psychiatry*, 199(156(4),610-616.

4) Trastornos disquinéticos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkisonismo, disquinecia tardía inducida neurolépticamente y síndrome de Gilles de la Tourette) - Ver, por ejemplo, *Clin Neuropharmacol*, 2000,23(1),34-44; *Eur J Pharmacol*, 199,385(1)39-46.

5) Trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia) - El agonista D_3 pramipexol produce narcolepsia. Una antagonista D_3 sería útil para dar marcha atrás al efecto secundario indeseable. Ver *Aust Fan Physician*, 1999,28(7),737; *Neurology*, 1999 52(9),1908-1910.

6) Transtornos de ansiedad (incluyendo trastornos obsesivo-compulsivos) - Ver, por ejemplo, *Physiol Behav*, 1997, 63(1),137-141; *J Clin Psychiatry*, 1995,56(9),423-429; *J Psychiatry Neurosci*, 2000,25(2),185; *J Affect Disord*, 1999, 56(2-3)-219-226.

7) Nausea - Los antagonistas de dopamina se usan solos o en combinación con antagonistas 5HT3. Ver, por ejemplo, *Support Care Cancer*, 1998,6(1),8-12; *Support Care Cancer*, 2000,8(3),233-237; *Eur J Anaesthesiol*, 1999, 16(5),304-307.

8) Demencia - Ver, por ejemplo, *Behav Brain Res*, 2000, 109(1),99-111; *Neuroscience*, 1999,89(3),743-749.

Los ligantes del receptor D_3 de dopamina son también útiles para el tratamiento de disfunción renal. Ver por ejemplo, WO 200067847.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una clase de compuestos y de sales

farmacéuticamente aceptables de ellos que son moduladores selectivos de los receptores D_3 de dopamina. Los compuestos pueden actuar como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos de los receptores D_3 de dopamina, y son útiles para una variedad de aplicaciones terapeúticas.

En otro aspecto la invención se refiere a un método para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central asociados con la actividad del receptor D_3 de dopamina en un paciente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a la persona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito aquí para aliviar tal trastorno. Los estados o trastornos del sistema nervioso central que pueden tratarse con estos compuestos incluyen: trastornos psicóticos, dependencia de substancias, abuso de substancias, trastornos diquinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, Parkisonismo, disquinesia tardía inducida neurolépticamente, síndrome de Gilles de la Tourette y enfermedad de Huntington), nausea, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y trastornos del estado de ánimo.

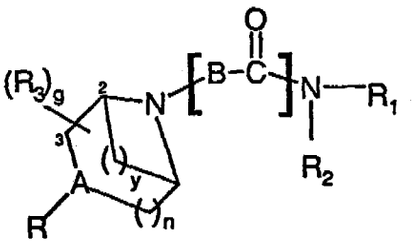
En otro aspecto más, esta invención está dirigida a un compuesto que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito aquí con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable conjuntamente con uno o varios antagonistas receptores de D_1, D_2, D_4, D_5 de dopamina o de 5HT.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a procedimientos para la preparación de la clase de compuestos descritos aquí.

Dentro del alcance de la invención se encuentran también métodos para usar estos compuestos nuevos como agentes que reproducen la imagen de los receptores D_3 de dopamina. Se presentan aquí métodos de uso de estos compuestos como agentes reproductores de la imagen y también se presentan productos intermedios y métodos para hacer estos agentes reproductores de la imagen.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula I:



I

en la cual

A es CH o N;

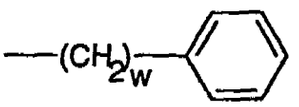
n es 1 o 2;

cuando n es 1, entonces y es 0 o 2;

cuando n es 2, entonces y es 0;

g es 1 o 2;

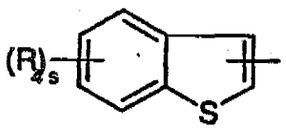
cada R_3 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

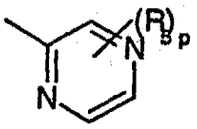


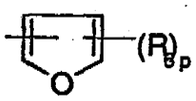
en la cual w es 1, 2 o 3;

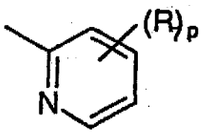
R se selecciona del grupo conformado por (a)-(w):

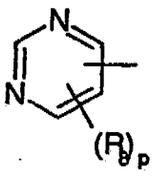
A 4015

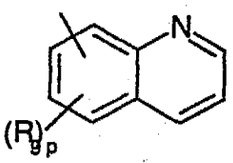
a) 

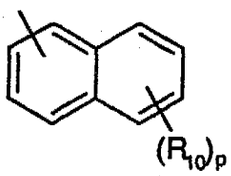
b) 

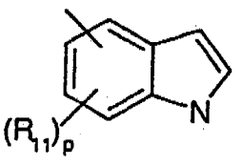
c) 

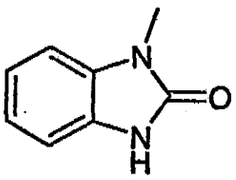
d) 

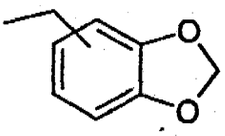
e) 

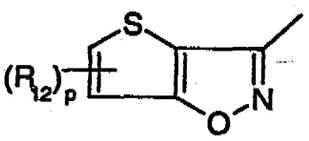
f) 

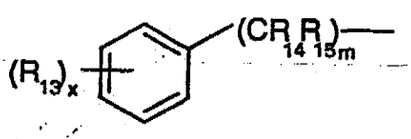
g) 

h) 

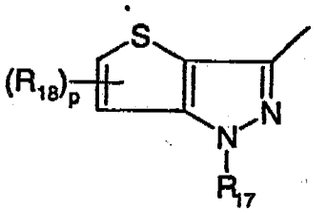
i) 

j) 

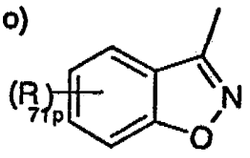
k) 

l) 

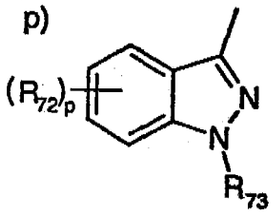
m) $-CO_2R_{16}$

n) 

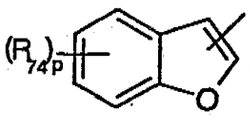
o)



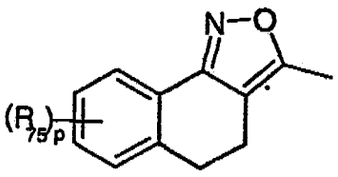
p)



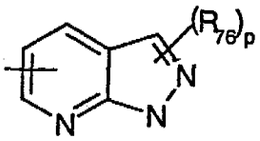
q)



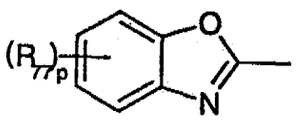
r)



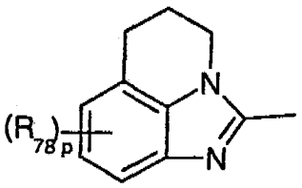
s)



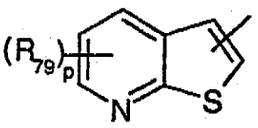
t)



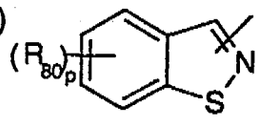
u)



v)



w)



en la cual

cada uno de R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{71}, R_{72}, R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi o bien

R_{73} es

en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, -CN o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

p, s y x son 0, 1 o 2;

cada R_{13} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, bencilo, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, -CN o $-COC_1$-C_6 alquilo;

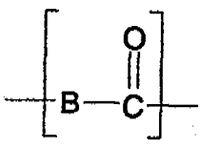
R_{16} es C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

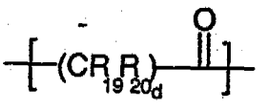
R_{17} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, Ar, -COAr, -CONHA o $-SO_2$-Ar

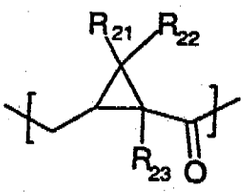
en donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, CN y COC_1-C_6 alquilo; y

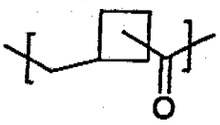
m es 0, 1 o 2;

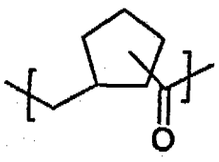


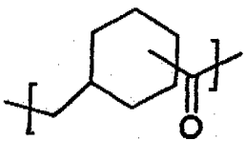
represents a group selected from (a) - (f):

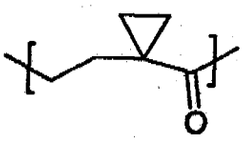
a) 

b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

en donde

cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente hidrógeno, hidroxi o C_1-C_6 alquilo;

R_{21} y R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo lineal; y

d es 3 o 4

R_1 es

a) hidrógeno;

b) C_1-C_6 alquilo opcionalmente mono- o di-substituido con hidroxi; o

c)

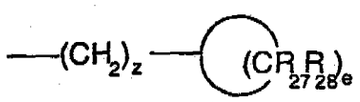
en donde

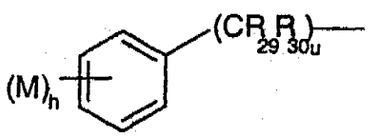
cada R_{24} es independientemente halógeno o C_1-C_6-alquilo; cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

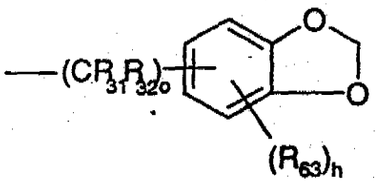
t es 0 o 1; y

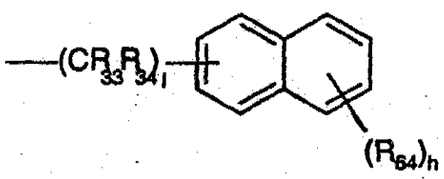
q es 0 o 1;

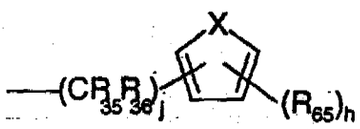
R_2 es un grupo seleccionado entre (a)-(jj):

(a) 

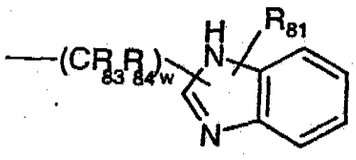
(b) 

(c) 

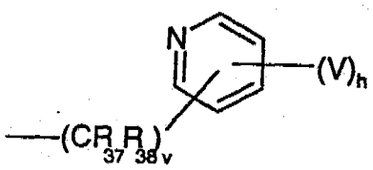
(d) 

(e) 

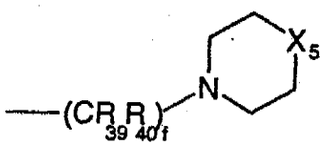
(f)



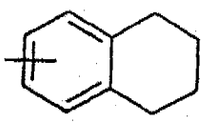
(g)



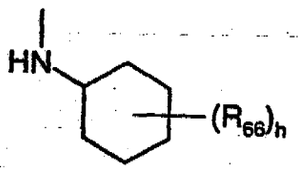
(h)



(i)



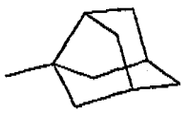
(j)



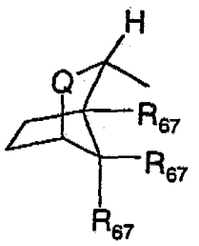
(k)



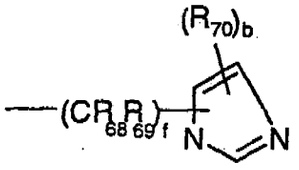
(l)



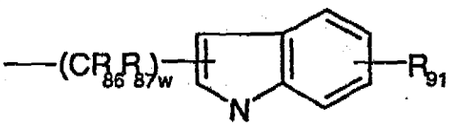
(m)



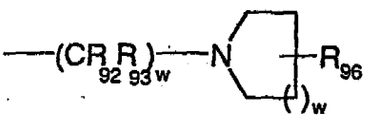
(n)



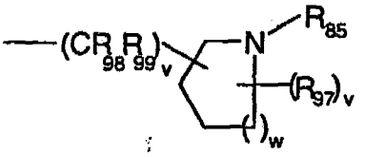
o)



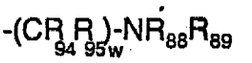
p)



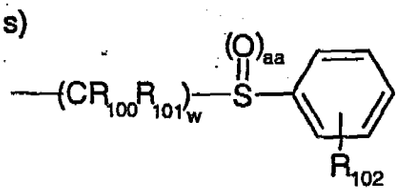
q)



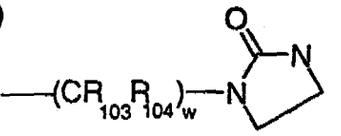
r)



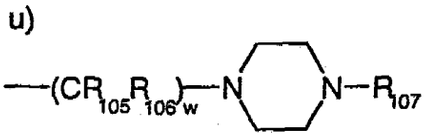
s)



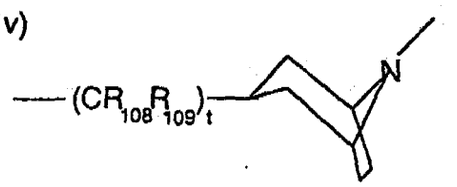
t)



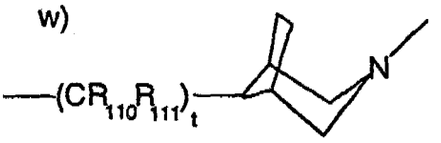
u)



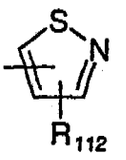
v)



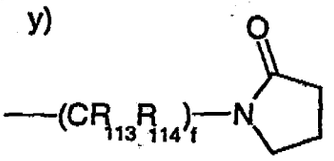
w)



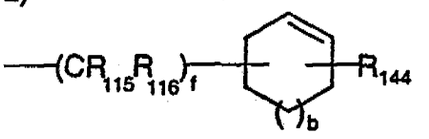
x)



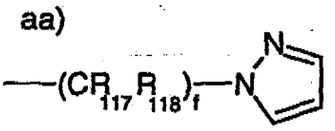
y)



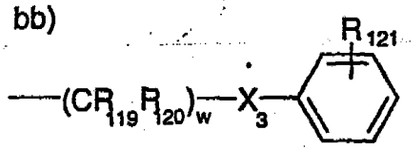
z)



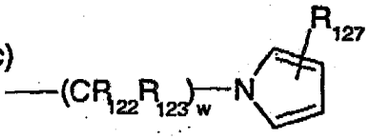
aa)



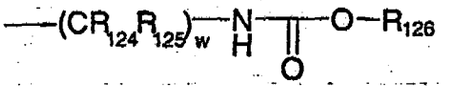
bb)



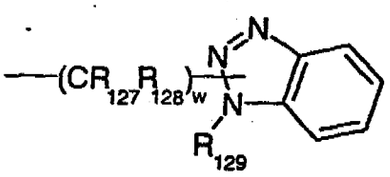
cc)



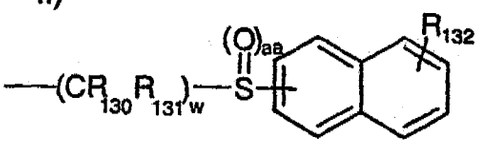
dd)



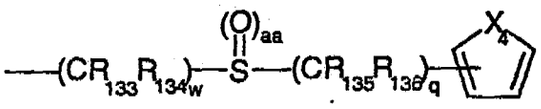
ee)



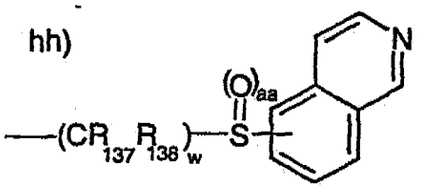
ff)



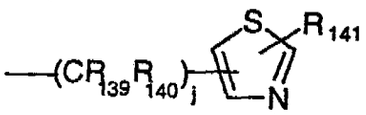
gg)



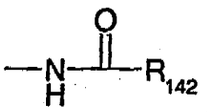
hh)



ii)



jj)



en donde

cada uno de R_{27} y R_{28} es independientemente seleccionado entre:

(1) hidrógeno;

(2) C_1-C_6 alquilo;

(3) C_1-C_6 alcoxi;

(4) $-CO_2-R_{43}$ en donde R_{43} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(5) hidroxi;

(6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ en donde a es 1, 2 o 4 y R_{44} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$ en donde cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente hidrógeno, C_1-C_2 alquilo o R_{45} y R_{46} tomados conjuntamente forman un anillo monocíclico de 5 miembros,

z es 0 o 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 o 7

h es 0,1, 2, 3 o 4;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

o es 0 o 1;

l es 0 o 1;

j es 0, 1, 2 o 3;

v es 0, 1, 2, 3 o 4;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

f es 1, 2, 3 o 4;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

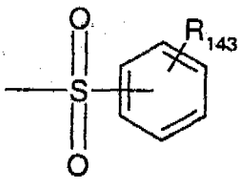
b es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1 como se definió anteriormente;

aa es 0 o 2;

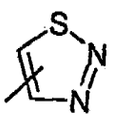
X es O, S, o NR_{90} en donde R_{90} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo,

o



en donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

cada uno de M y V es un grupo independientemente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, fenilo, fenoxi, $-SO_2-NH_2$ o



o $-NR_{48}-R_{49}$ donde R_{48} y R_{49} es cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_2 alquilo;

cada uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, R_{68} y R_{69}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{29} y R_{30} es independientemente hidrógeno, fenilo o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{83}, R_{84}, R_{86}, R_{87}, R_{88}, R_{89}, R_{92}, R_{93}, R_{98}, R_{99}, R_{94}, R_{95}, R_{100}, R_{101}, R_{103}, R_{104}, R_{105}, R_{106}, R_{108}, R_{109}, R_{110}, R_{111}, R_{113}, R_{114}, R_{115}, R_{116}, R_{117}, R_{118}, R_{119}, R_{120}, R_{122}, R_{123}, R_{124}, R_{125}, R_{3127}, R_{128}, R_{130}, R_{131}, R_{133}, R_{134}, R_{135}, R_{136}, R_{137}, R_{138}, R_{139}, R_{140} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{63}, R_{64} y R_{65} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{66} es independientemente hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

Q es CH_2, CHOH o C=O;

X_5 es O o S;

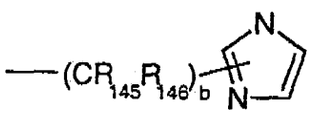
cada R_{67} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{70} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente mono-substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

R_{81} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o CO_2C_1-C_6 alquilo;

R_{91} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{96} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o



en donde cada uno de R_{145} y R_{146} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{97} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{102} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{107} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

cada R_{121} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{126} es C_1-C_6 alquilo o bencilo;

R_{129} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{132} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

X_3 es O o $-NR_{127}$ en donde R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

X_3 es O, S o $-NR_{143}$ en donde R_{143} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

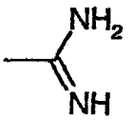
R_{141} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o amino;

R_{142} es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

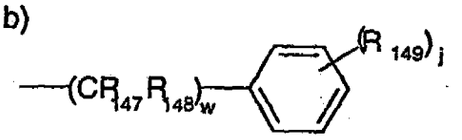
R_{144} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{85} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, $C(O)C_1$-C_6 alquilo o un grupo seleccionado entre los siguientes:

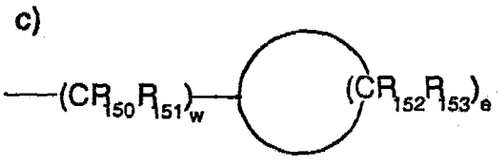
a)



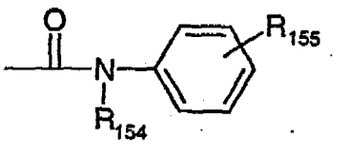
b)



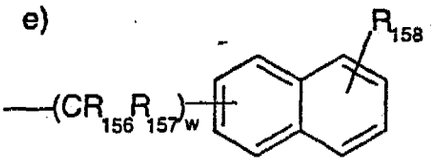
c)



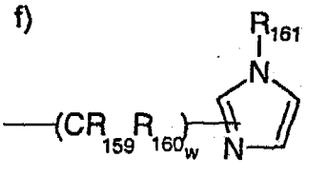
d)



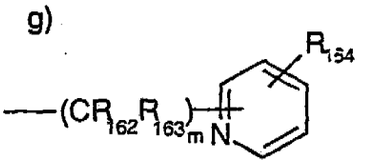
e)



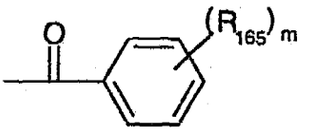
f)



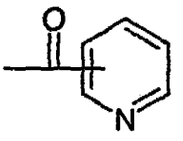
g)



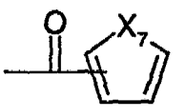
h)



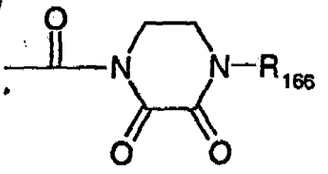
i)



j)



k)



wherein

j is 0, 1, 2 or 3 as hereinbefore defined;

w is 1, 2 or 3 as hereinbefore defined;

m is 0, 1 or 2 as hereinbefore defined;

e is 2, 3, 4, 5, 6 or 7 as hereinbefore defined;

en donde

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

e es 2, 3, 4, 5 6 o 7 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{147}, R_{148}, R_{150}, R_{151}, R_{152}, R_{153}, R_{156}, R_{157}, R_{159}, R_{160}, R_{162} y R_{163}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{155} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{158} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{161} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{166} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

o bien R_1 y R_2 están unidos para formar un anillo monocíclico saturado que tiene 5, 6 o 7 miembros y en el cual el anillo está opcionalmente mono- o di-substituido, seleccionándose los susbstituyentes independientemente entre:

(1) C_1-C_6 alquilo;

(2) $-CO_2-(C_1$-C_6 alquilo);

(3) $-NR_{50}R_{51}$ en donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

(4) -C(O)fenilo donde el grupo fenilo esta opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

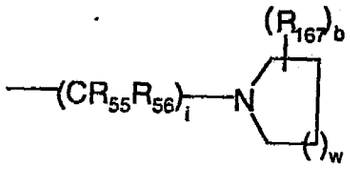
(5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ en donde R_{52} es C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo o un grupo que está opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo y m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ en donde R_{54} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y R_{53} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

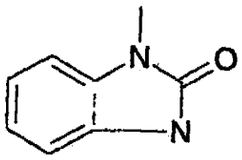
(7) =O;

(8) -CN;

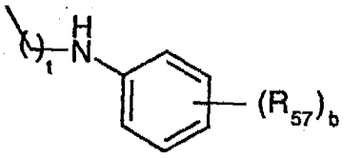
(9)



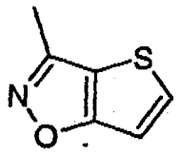
(10)



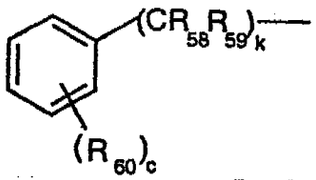
(11)



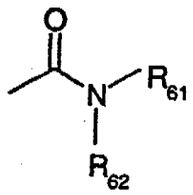
(12)



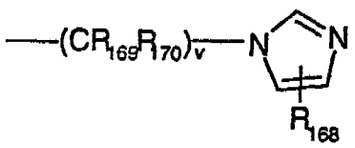
(13)



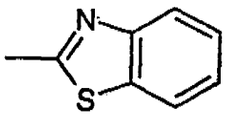
(14)



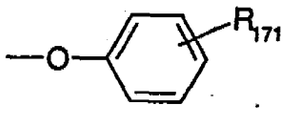
(15)



(16)



(17)



en donde

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

i es 0, 1 o 2;

v es 0, 1, 2, 3 o 4 como se definió anteriormente;

k es 0 o 1 como se definió anteriormente;

c es 0, 1 o 2;

R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{55}, R_{56}, R_{58}, R_{59}, R_{169} y R_{170}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{57} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

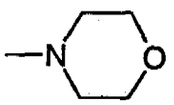
cada R_{60} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{61} y R_{62} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{168} es hidrógeno, tienilo o furanilo;

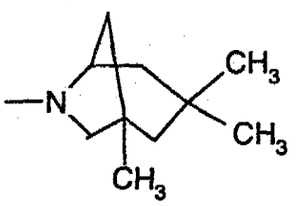
R_{171} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi,

o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula X



(X)

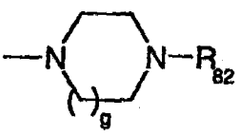
o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula Y



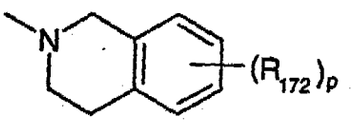
(Y)

o bien R_1 y R_2 se unen para formar uno de los siguientes grupos

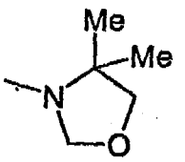
(a)



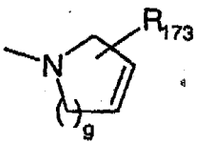
(b)



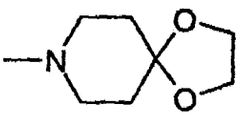
(c)



(d)



(e)



en donde

g es 1 o 2 como se definió anteriormente;

p es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{172} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{173} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o halógeno; y

R_{82} es un substituyente seleccionado entre los siguientes grupos:

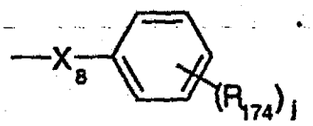
(a) C_1-C_6 alquilo opcionalmente substituido con hidroxi;

(b) C_1-C_6 alquenilo;

(c) C_1-C_6 alcoxi;

(d) $-(CH_2)OC_1$-C_6 alquilo;

(e)



X_8 es $-(CR_{175}R_{176})_h-$ o $-(CR_{177}=R_{188})-$ en donde cada $-R_{174}$ es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi o benciloxi;

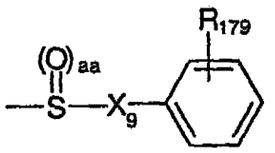
h es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{175}, R_{176}, R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(f)

(f)



en donde X_9 es $-(CR_{180}R_{181})_j-$ o $-(CR_{184}-R_{185}\ CR_{186}=R_{187})-$ o $-(CR_{182}=R_{183})-$ en donde

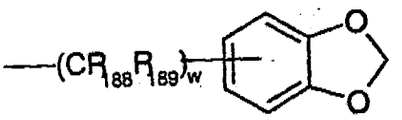
aa es 0 o 2 como se definió anteriormente;

R_{179} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, benciloxi o fenilo;

cada uno de R_{180}, R_{181}, R_{182}, R_{183}, R_{184}, R_{185}, R_{186} y R_{187}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente

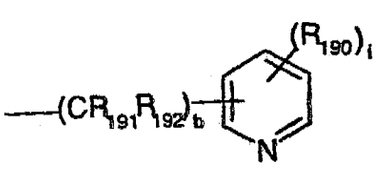
(g)



en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(h)



en donde

i es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

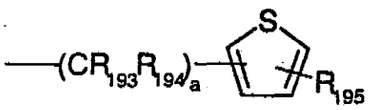
cada R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(i)

(i)



en donde

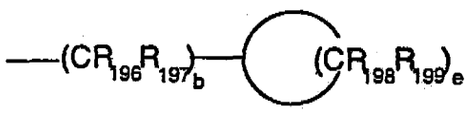
a es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{195} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

(j)

(j)



en donde

e es 2, 3, 4, 5 o 6 como se definió anteriormente;

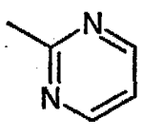
b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

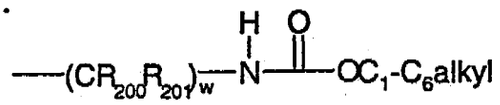
(k)

(k)



(l)

(l)



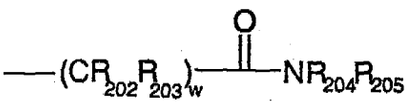
en donde

cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(m)

(m)

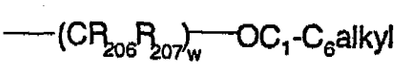


cada uno de R_{202}, R_{203}, R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(n)

(n)



en donde

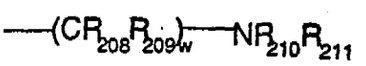
C_1-C_6 alquilo está opcionalmente substituido con hidroxi;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(o)

(o)



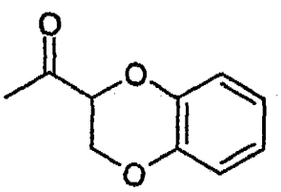
en donde

cada uno de R_{208}, R_{209}, R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

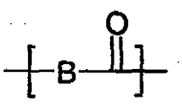
w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(p)

(p)



con la condición de que cuando n es 1; y y es 0; y R_3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

 es el grupo (a);

y R es el grupo:

(a) en donde R_4 es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo; y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido,

entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula

(a) en donde z es 0,

(b) en donde u es 0 y M es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo,

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0,

(e) en donde j es 0,

(g) en donde v es 0, o

(i);

y también cuando R es un grupo de la fórmula (a), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo;

(b) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_1 y R_2 no pueden ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0,

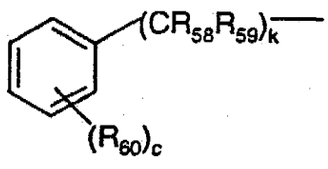
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (b), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(c) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0, o

(i);

(d) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1,

(c) en donde o es 0,

(d),

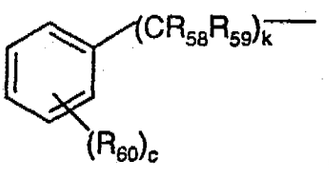
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (d), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(e) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

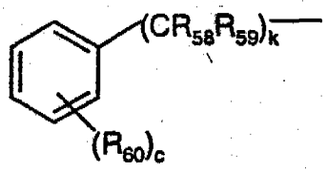
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (e), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(f) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

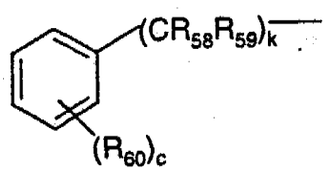
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (f), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(g) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1,

(c) en donde o es 0,

(d),

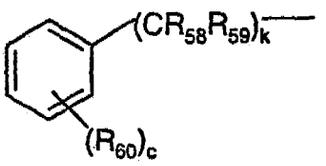
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (g), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(h) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

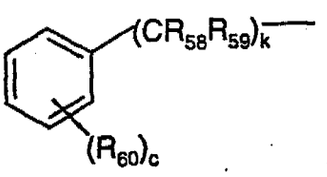
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (h), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



; o

o (j) entonces R_1 y R_1 no se pueden unir para formar un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo.

Esta invención está dirigida a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula I tal como se describió arriba ya sea en formas racémicas o esteroisoméricas puras.

Los términos utilizados aquí tienen los siguientes significados:

a) "Sales farmacéuticamente aceptables" signifca ya sea una sal de adición ácida o una sal de adición básica que es compatible con el tratamiento de pacientes para el uso propuesto.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición ácida no-tóxica orgánica o inorgánica de los compuestos de base representados por la fórmula I o cualuiera de sus productos intermedios. Entre los ejemplos de ácidos inorgánicos que forman sales apropiadas están los ácidos hidroclórico, hidrobrómico, sulfúrico y fosfórico y las sales de metal ácidas tales como sodio monohidrógeno ortofosfato y potasio hidrógeno sulfato. Entre los ejemplos de ácidos orgánicos que forman sales apropiadas están los ácidos mono-, di- y tri-carboxílicos. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y los ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico y el ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar cualquiera de las sales mono- o di-ácidas y dichas sales pueden existir en forma hidratada, solvatada o substancialmente anhidra. En general las sales de adición ácida de estos compuesto son más solubles en agua y varios solventes

orgánicos hidrofílicos y, en comparación con sus formas básicas libres, generalmente presentan puntos de fusión más altos.

"Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición básicas no-tóxicas orgánicas o inorgánicas de los compuestos de la fórmula I o de cualquiera de sus productos intermedios. Ejemplos de ellas son los hidróxidos de metal alcalino o alcalino térreo tales como los hidróxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio o bario; amonio, y aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina. Las personas con experiencia en este campo de la técnica conocen bien los criterios de selección para la sal apropiada.

b) "Esteroisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren únicamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Este término incluye los isómeros de imagen de espejo (enantiómeros), los isómeros geométricos (cis/trans) y los isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes de espejo de unos respecto a otros (diasteroisómeros).

c) "Alquil" significa un grupo alquilo o alquileno de cadena lineal o ramificada, según sea apropiado para la fórmula, especificado por la cantidad de carbonos en el alquilo, por ejemplo C_1-C_6 alquilo significa un alquilo o alquileno de cadena lineal o ramificada que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis carbonos, según sea el caso, o una serie de ellos como por ejemplo -pero sin limitarse a éstos- C1-2, C1-3, C1-4, C1-5, C2-3, C2-4, C2-5, C2-C6, C3-C4, C3-5, C3-6, C4-5, C5-6, etc.

d) "Paciente" significa un animal de sangre caliente, como por ejemplo, rata, ratón, perro, gato, cobayas y primates como los seres humanos.

e) "Tratar" o "tratamiento" significa aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea temporal o permanen-

temente, o prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno o estado mencionado.

f) "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para el tratamiento del trastorno o estado mencionado.

g) "Vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un solvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material notóxicos que se mezclan con el ingrediente activo para permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir una forma de dosificación administrable al paciente. Un ejemplo de tales vehículos es el aceite farmacéuticamente aceptable utilizado para administración parenteral.

h) "Psicosis" o "trastornos psicóticos" significa estados en los que el paciente experimenta un trastorno mental mayor de origen orgánico y/o emocional caracterizado por desarreglo de la personalidad y pérdida de contacto con la realidad, a menudo con halucinaciones. Bajo el término psicosis se incluyen esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, trastorno esquizoafectivo, trastorno halucinante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico no especificado de otro modo, y trastorno psicótico inducido por substancias, según las definiciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., publicado en 1994 por la Asociación Psiquiátrica Estadounidense, Washington D.C., E.U.A., incorporado aquí a manera de referencia.

i) "Dependencia de substancias" significa un estado en el que el paciente muestra un patrón inadaptado de uso de substancias que lo lleva a un menoscabo o aflicción significativa. Hay un patrón de auto-administración repetida que usualmente se convierte en tolerancia, abstinencia e ingestión compulsiva de drogas.

j) "Abuso de substancias" significa un estado en el que el paciente muestra un patrón inadaptado de uso de substancias

que se manifiesta por las consecuencias adversas repetidas y significativas relacionadas con el uso repetido de substancias. Puede haber un fracaso repetido en el cumplimiento de obligaciones importantes en el rol personal, uso repetido en situaciones en las que es peligroso físicamente, múltiples problemas legales, y repetidos problemas sociales e interpersonales. A diferencia de los criterios para la dependencia de substancias, los criterios para el abuso de substancias no incluyen tolerancia, abstinencia, ni un patrón de uso compulsivo y en vez de esto únicamente incluyen las consecuencias perjudiciales del uso repetido.

k) "Enfermedad de Parkinson" significa un estado neurológico que avanza lentamente, caracterizado por temblor, rigidez, bradiquinesia e inestabilidad postural. Otras manifestaciones incluyen depresión y demencia.

l) "Parkisonismo" significa un estado en el que el paciente muestra signos o síntomas parkisonianos (es decir temblor, rigidez muscular o aquinesia) que se desarrollan en asociación con el uso de medicación neuroléptica.

m) "Disquinesia tardía inducida neurolépticamente" significa un trastorno caracterizado por movimientos involuntarios de lengua, quijada, tronco o extremidades que se ha desarrollado en asociación con el uso de medicación neuroléptica. Estos movimientos involuntarios pueden ser coreiformes, atetoides o rítmicos.

n) "Síndrome de Gilles de la Tourette" significa un estado que se manifiesta por tics motores y vocales. (Un tic es un movimiento motor o vocalización repentino, rápido, repetido, no-rítmico, estereotipado.) Este trastorno causa un marcado desasosiego o un impedimento significativo en las áreas de actividad social, ocupacional y otras. El inicio se presenta antes de los dieciocho años de edad y el trastorno no se debe a

efectos fisiológicos de una substancia ni de un estado médico general.

o) "Demencia" significa trastornos caracterizados por el desarrollo de déficits cognitivos múltiples que incluyen menoscabo de la memoria y son debidos a los efectos fisiológicos directos de un estado médico general, a los efectos persistentes de una substancia, o a etiologías múltiples (es decir a los efectos combinados de enfermedad cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer). Se requiere que haya menoscabo de la memoria para diagnosticar demencia y éste es un síntoma temprano prominente. Los trastornos de demencia comparten una presentación de síntomas comunes pero se diferencian por su etiología. Ver Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., Asociación Psiquiátrica Estadounidense" en lo referente a criterios diagnósticos.

p) "Trastornos de ansiedad" significa trastornos que incluyen trastorno de pánico sin agarofobia, trastorno de pánico con agarofobia, agarofobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de tensión post-traumática, trastorno de tensión agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a estado médico general, trastorno de ansiedad inducido por substancias, y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo, según las definiciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed.

q) "Trastornos del sueño" significa trastornos que incluyen trastornos primarios del sueño, trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental, trastorno del sueño debido a un estado médico general, y trastorno del sueño inducido por substancias, según las definiciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed. Los trastornos primarios del sueño son aquellos en los que no es responsable ninguna de las etiologías listadas abajo (es decir otro trastorno mental, un estado médico general, ni una substancia). Se

cree que los trastornos primarios del sueño surgen de anormalidades endógenas en los mecanismos generadores de sueño-vigilia o los mecanismos horarios, a menudo complicados por factores de acondicionamiento. Los trastornos primarios del sueño, a su vez, se subdividen en disomnias (caracterizadas por anormalidades en la cantidad, calidad y horario del sueño) y parasomnias (caracterizados por eventos comportamentales o fisiológicos anormales que ocurren en relación con sueño, etapas de sueño específicas, o transisiones sueño-vigilia). La narcolepsia es un ejemplo representativo de un trastorno primario del sueño. La narcolepsia se caracteriza por ataque irresistibles repetidos de sueño refrescante, catalepsia e intrusiones repetidas de elementos de sueño con movimiento rápido de los ojos (REM) entre el período de transición entre sueño y estado despierto.

r) "Trastornos del estado de ánimo" son trastornos cuya característica predominante es una alteración del estado de ánimo. Según la definición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, 4ª ed., los trastornos del estado de ánimo se dividen en los trastornos depresivos ("depresión unipolar"), los trastornos bipolares, y dos trastornos basados en la etiología: trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general y trastorno del estado de ánimo inducido por substancias. Los trastornos depresivos (es decir el trastorno depresivo mayor, el trastorno distímico y el trastorno depresivo no especificado de otro modo) se diferencia de los trastornos bipolares por el hecho de que no hay historia de haber sufrido anteriormente un episodio maníaco, mixto o hipomaníaco. Los trastornos bipolares (es decir trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico y trastono bipolar no especificado de otro modo) involucran la presencia (o historia) de episodios maníacos, episodios mixtos o episodios hipomaníacos usualmente acompañados por la presencia (o historia) de episodios depresivos mayores.

s) "Trastorno del ritomo cricadiano" significa un patrón persistente o repetido de alteración del sueño que conduce a somnolencia excesiva o insomnio debido a mal emparejamiento entre el horario sueño-vigilia requerido por el ambiente de una persona y su patrón circadiano de sueño-vigilia. La alteración del sueño causa desasosiego o menoscabo clínico significativo en las áreas del desempeño social, ocupacional y en otras áreas. La alteración no ocurre exclusivamente durante el curso de otro trastorno del sueño o de otro trastorno mental. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una substancia (por ejemplo al abuso de una droga o medicamento) ni a un estado médico general.

Los compuestos preferidos son aquellos en los cuales R es el grupo (a) o el grupo (k). Cuando R es el grupo (a) entonces se prefiere que R_4 sea halógeno o CF_3. Cuando R es el grupo (k) entonces se prefiere además que R_{12} sea hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o -CH_2OC_1-C_6 alquilo. Se prefiere que R_2 sea el grupo (a), (b) o (n). Cuando R_2 es el grupo (a), entonces se prefiere además que z sea 0 o 1; se prefiere que e sea 5; y se prefiere que cada uno de R_{27} y R_{28} sea independientemente seleccionado entre hidrógeno o C_1-C_6 alquilo. Cuando R_2 es el grupo (b), entonces se prefiere además que M sea hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi o C_1-C_6 alquilo y que u sea 0 o 1. Cuando R_2 es el grupo (n), entonces se prefiere además que R_{70} sea hidrógeno y que f sea 3.

Entre las realizaciones específicas de la invención se incluyen los compuestos especificados en las tablas que aparecen aquí.

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I presentados en la Tabla 1 que muestran una potencia D3 incrementada. Entre los compuestos particularmente preferidos están lo siguientes:

(trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)piperazin-1-ilmetil]-trans-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-pirazin-1-ilmetil](2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(cloro-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-o-tolil-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-N-(trans-4-metil-ciclohexil)-butiramida

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

trans-(4-metil-ciclohexil)-amida 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílica (AVE 1734)

trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico (MDL 834012)

(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]1R-ciclopropil}-metanona (A002437359)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 832654)

(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437360)

trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833690)

(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437353)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287765)

(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil]-metanona (A002609935)

trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831361)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002436291)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-{4-[1-(2,2,20 trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287767)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropano carboxílico (MDL 831493)

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831148)

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazol[4,5,1-ij]quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833699)

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833821)

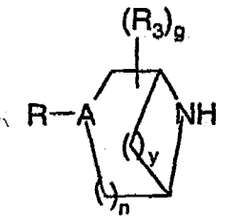
(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico (MDL 832231)

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante varios métodos. Los esquemas I a VI muestran diferentes maneras de preparar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I de esta invención se pueden sintetizar mediante los pasos que se presenta a continuación o combinando uno o varios de dichos pasos, no necesariamente en el orden presentado. A lo largo de toda la descripción de los pasos de la síntesis, las definiciones de R, R_1, R_2, R_3, g, n, y, B y A son las que se dieron anteriormente a menos que se indique otra cosa distinta, y otras nomenclaturas que aparezcan a continuación tendrán los mismos significados definidos en sus respectivas primeras apariciones a menos que se indique expresamente otra cosa distinta.

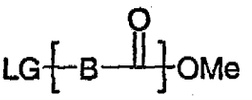
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

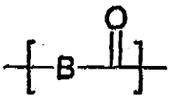


(II)

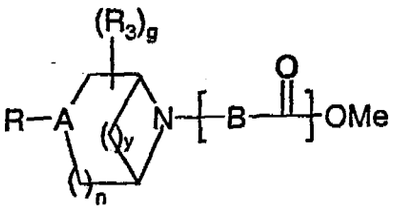
donde R, A, n, y, R_3 y g están definidos como en la fórmula I con un compuesto de la fórmula III



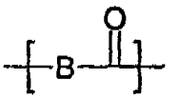
(III)

donde  está definido como en la fórmula I y "LG" es un grupo de partida apropiado seleccionado entre cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo, brosilo, triflilo, nosilo, nonaflilo o tresilo;

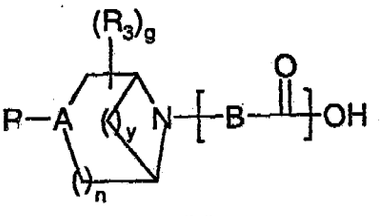
para proporcionar un compuesto de la fórmula IV:



(IV)

donde R_3, g, R, A, y, n y  están definidos como en la fórmula I;

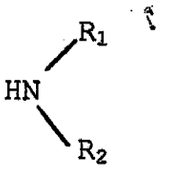
b) hidrolizar un compuesto de la fórmula IV para proporcionar un compuesto de la fórmula V:



(V)

y

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI:



(VI)

en donde R_1 y R_2 están definidos como en la fórmula I;

para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

Típicamente la reacción en el paso a) se lleva a cabo en solvente polar tal como, por ejemplo, acetonitrilo y una base amina tal como, por ejemplo, trietilamina. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 85°C durante aproximadamente 1 a 3 horas.

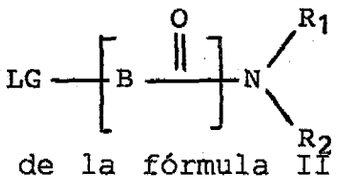
La reacción en el paso b) se lleva a cabo típicamente en un solvente mezclable en agua tal como, por ejemplo, metanol o 1,4-dioxano, en presencia de una base hidróxida acuosa tal como, por ejemplo, 5 **N** sodio hidróxido. La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 65°C durante aproximadamente 2 a 3 horas.

La reacción en el paso c) se lleva a cabo típicamente en un solvente polar tal como, por ejemplo, N,N'-dimetilformamida, en presencia de una base débil tal como, por ejemplo, N-metilformolino, con un apropiado reactivo de acoplamiento. Un apropiado reactivo de acoplamiento es, por ejemplo, DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), EEDQ (2-etoxi-1-etoxicarbonilo-1,2-dihidroquinolina) o TOTU{*O*[(etoxicarbonil)cianometilenoamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato}. Típicamente la teacción tiene lugar a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C durante 16 a 20 horas.

Alternativamente los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con un procedimiento que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII, donde R_1 y R_2 están definidos como se indicó anteriormente y "LG" es un grupo de partida apropiado seleccionado entre cloro, bromo,

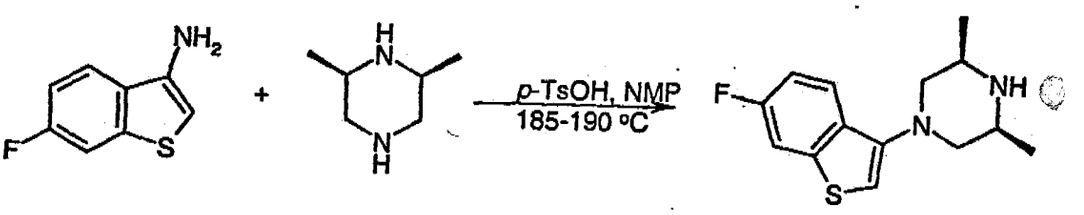
yodo, mesilo, tosilo, brosilo, triflilo, nosilo, nonaflilo o tresilo;



con un compuesto de la fórmula II para proporcionar un compuesto de la fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente polar y una base amina como acetonitrilo y trietilamina, a una temperatura entre aproximadamente 55°C y aproximadamente 65°C durante aproximadamente 16 a 20 horas.

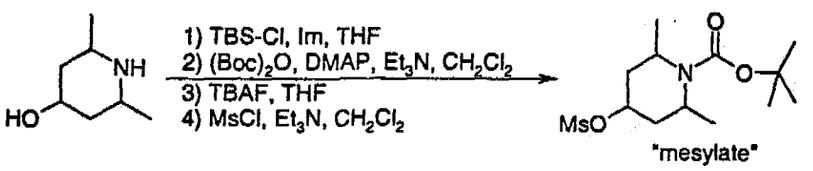
Los compuestos de la fórmula II se consiguen comercialmente o se pueden preparar mediante métodos de síntesis bien conocidos en esta campo de la técnica. Por ejemplo, el Esquema I describe el acoplamiento de un benzotiofano con una piperazina substituida que está disponible comercialmente. La síntesis es análoga para los análogós de piperazina insubstituida. La piperazina nitrógeno menos impedida estericalmente es más reactiva y da limpiamente un producto individual en el acoplamiento de benzo[b]tiofeno. El nitrógeno más impedido estericalmente puede alquilarse del mismo modo que en las piperazinas insubstituidas.

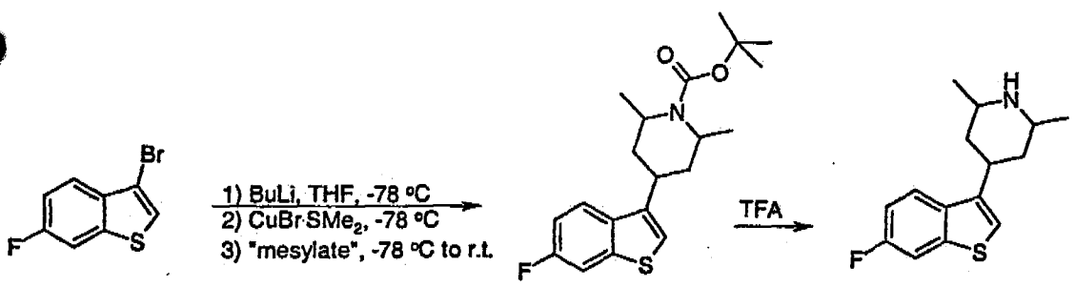
ESQUEMA I



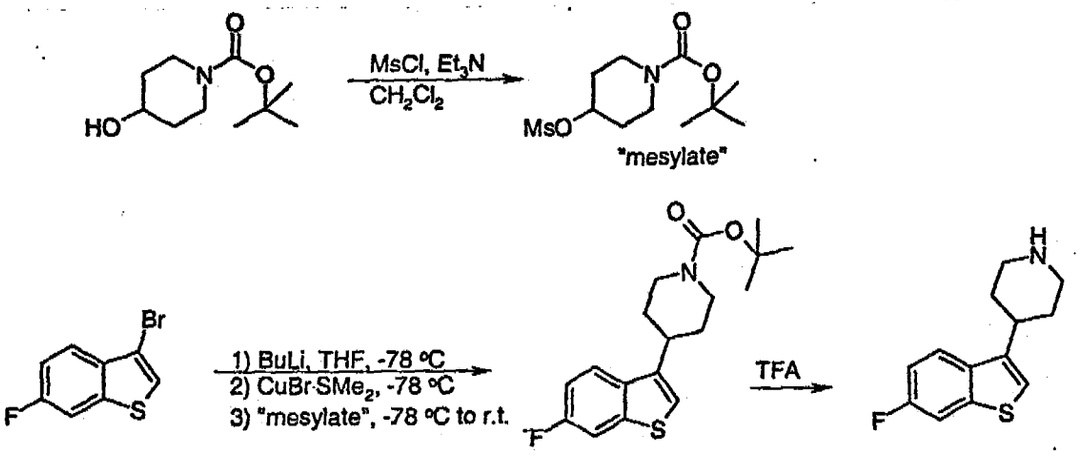
Los compuestos substituidos con piridina pueden prepararse mediante síntesis análoga a las mostradas en los siguientes Esquemas II y III

ESQUEMA II



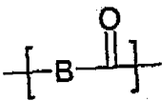


ESQUEMA III



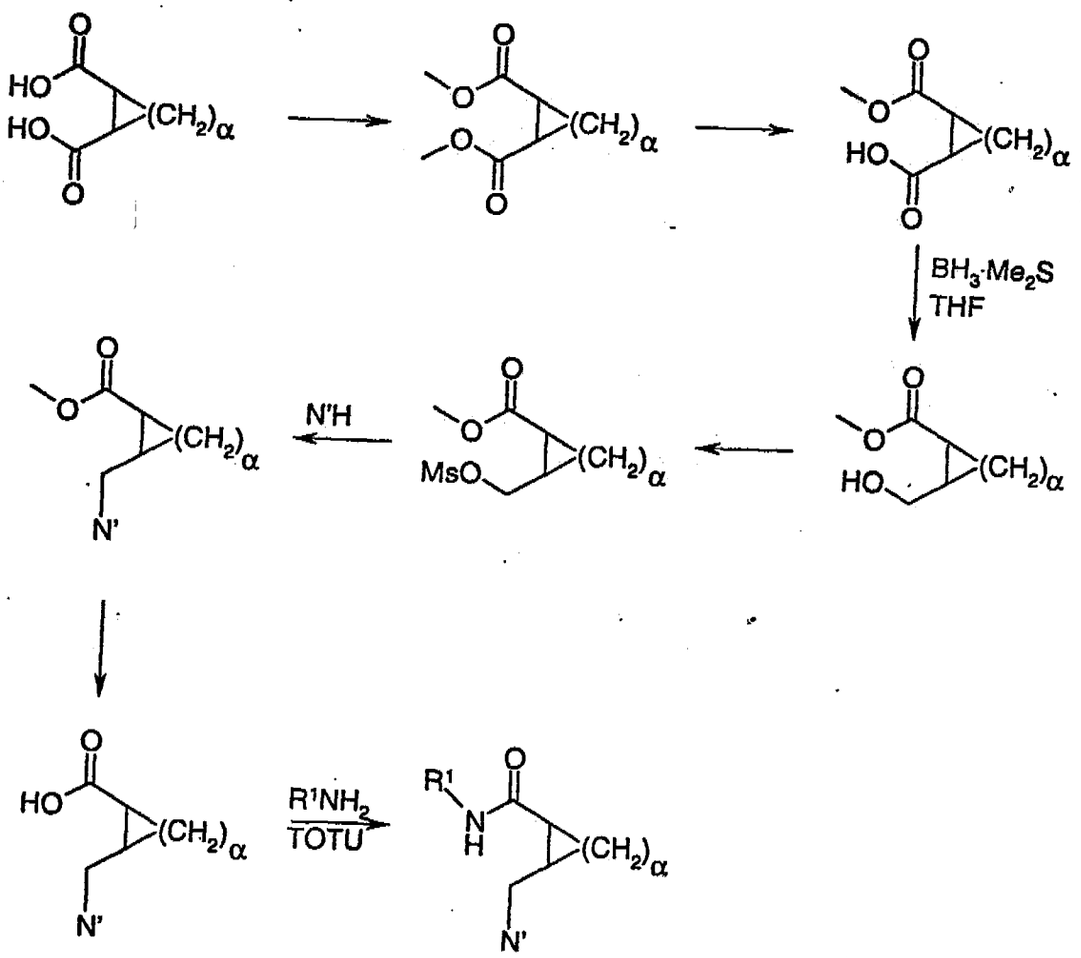
La preparación de los diferentes azaciclopheptanos y diazaciclopheptanos se encuentra descrita en Treiber y colaboradores en WO 9725324.

La síntesis de los compuestos de la fórmula I en donde la variable designada como

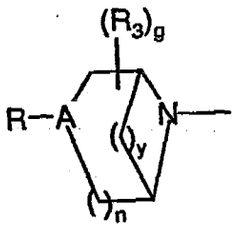


Contiene un carbociclo se ilustra en la reacción general del Esquema IV. Con fines de simplificación, la descripción de los esquemas de síntesis se presenta a continuación para compuestos que contienen este grupo carbocíclico, pero resultará evidente que los compuestos que no contienen un grupo carbocíclico pueden prepararse utilizando los esquemas de síntesis y efectuando las modificaciones necesarias.

ESQUEMA IV



alfa es 1, 2, 3 o 4; y N'- es

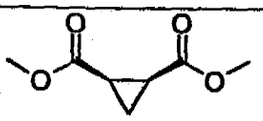
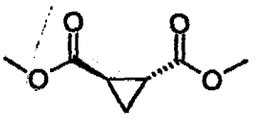
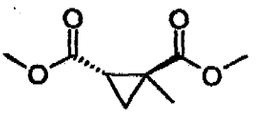
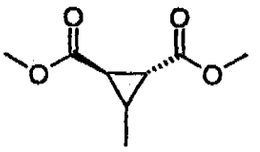
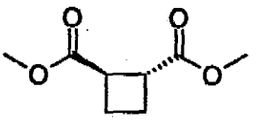
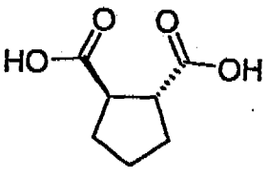
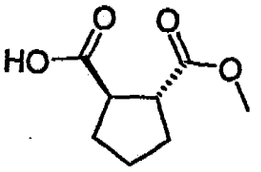
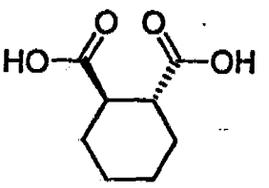
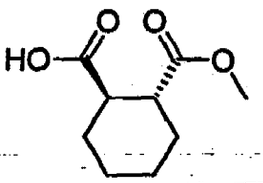
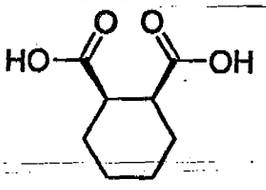
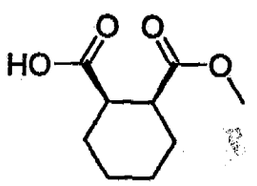


en donde R, A, R_3, y, g, y n están definidos como se indicó anteriormente.

Varios de los dicarboxilatos o de los productos intermedios más avanzados que se describen genéricamente en el esquema IV están disponibles comercialmente. En la Tabla 1 se presenta varios de ellos. Dicha Tabla se usa exclusivamente para propósitos ilustrativos y no tiene la intención de limitar en modo alguno el alcance de la presente invención

Starting Materials:
Materiales de partida

TABLE I

Estructura	Nombre Name	CAS #	Abastecedor Supplier
	Dimethyl cis-1,2-cyclopropane dicarboxylate	826-34-6	Acros
	Dimethyl trans-1,2-cyclopropane dicarboxylate	826-35-7	Acros
	Dimethyl 1-methyl-trans-1,2-cyclopropane dicarboxylate	702-92-1	Acros
	Dimethyl 3-methyl-trans-1,2-cyclopropane dicarboxylate	28363-79-3	Acros
	trans-Cyclobutane-1,2-dicarboxylic acid dimethylester		Syntec
	trans-D, L-1,2-Cyclopentane-dicarboxylic acid	1461-97-8	Aldrich
	trans-2-Carbomethoxy cyclopentane-1-carboxylic acid		Rieke
	'trans-1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid	2305-32-0	Aldrich Acros
	trans-2-Carbomethoxy cyclohexane-1-carboxylic acid		Rieke
	cis-1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid	610-09-3	Acros
	cis-2-Carbomethoxy cyclohexane-1-carboxylic acid		Rieke

Cuando los apropiados materiales de partida no están disponibles comercialmente, entonces ellos se pueden obtener mediante los métodos estándar de síntesis.

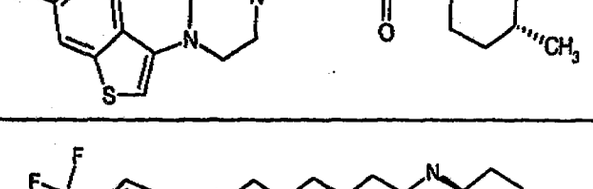
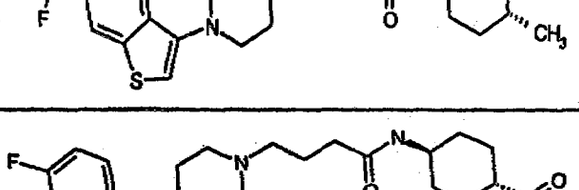
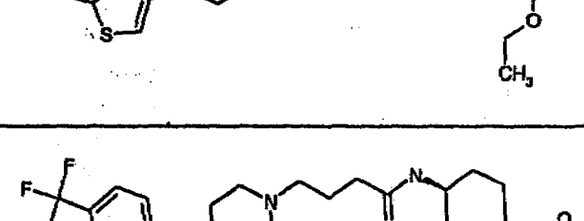
Cuando un compuesto de la fórmula I se obtiene como una mezcla de enantiómeros, éstos se pueden separar mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, por ejemplo utilizando una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión.

Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I muestran afinidad por los receptores de dopamina, en particular por los receptores D_3, esperándose que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que requieren modulación de tales receptores, por ejemplo los estados psicóticos. Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos que tienen más alta afinidad por los receptores D_3 de dopamina que por los receptores D_2 de dopamina.

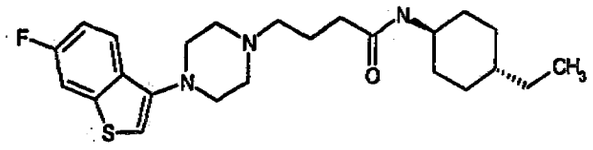
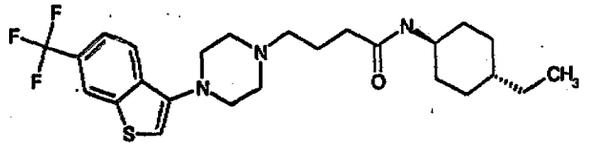
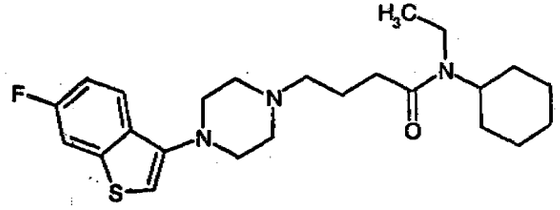
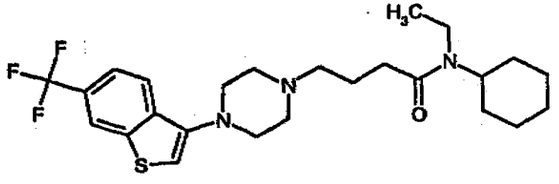
Un reto mayor en la investigación antipsicótica es producir agentes que presenten efectos secundarios reducidos. La hipotensión ortostática es un efecto secundario común en los antipsicóticos y está asociada con la alta potencia que esos agentes tienen en el receptor alfa-1 (de aquí en adelante llamado "alfa-1"). Un objetivo principal de este trabajo es encontrar agentes que presente potencia alfa-1 reducida.

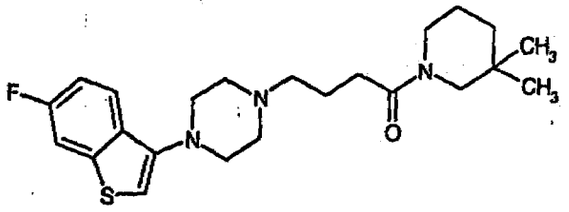
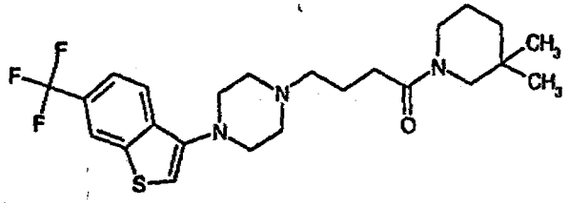
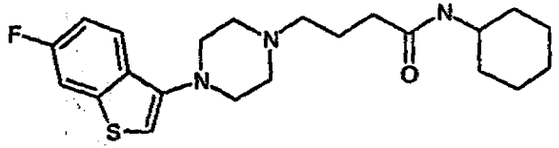
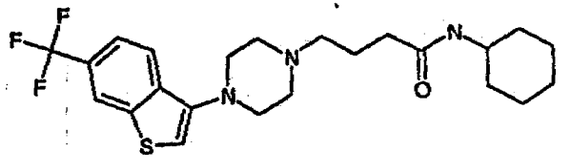
Los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos descritos aquí tienen una clara y un tanto sorprendente ventaja sobre los 6-fluoro benzo[b]tiofenos tal como se muestra en la siguiente tabla. Los 6-fluoro benzo[b]tiofenos son claramente más potentes en el receptor alfa-1 que los 6-trifluorometil benzo[b]tiofenos. Esto se muestra comparando pares de análogos que únicamente se diferencia en la substitución en la posición 6ª del benzo[b]-tiofeno. En todos los casos el 6-fluoro benzo[b]tiofeno es más potente que el correspondiente análogo 6-trifluorometilo. En algunos casos esta pequeña diferencia estructural en la posi-

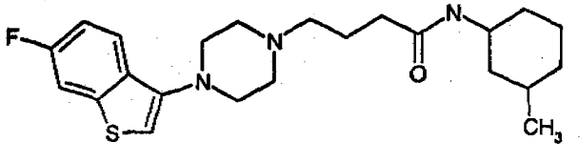
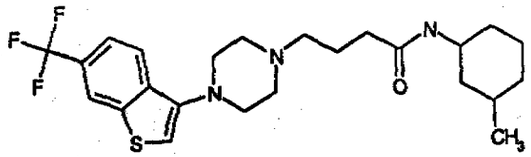
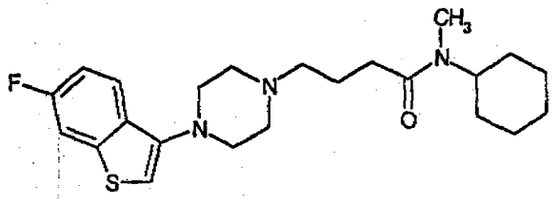
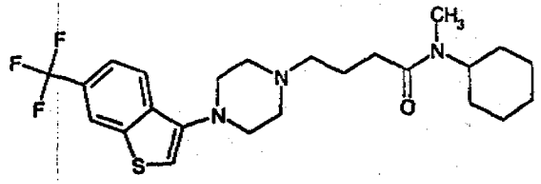
ción 6ª produce un cambio dramático en la potencia de alfa-1. Hay varios ejemplos en los que análogos 6-fluoro mostraron potencia nonamolar mientras que los correspondientes análogos 6-flurometilo mostraron potencia micromolar.

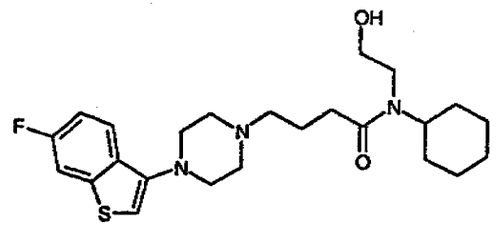
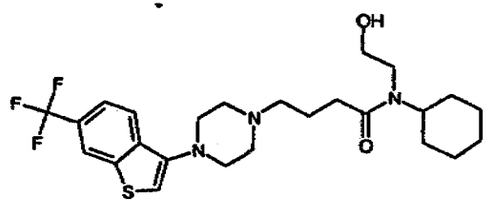
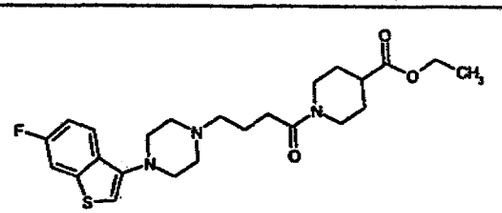
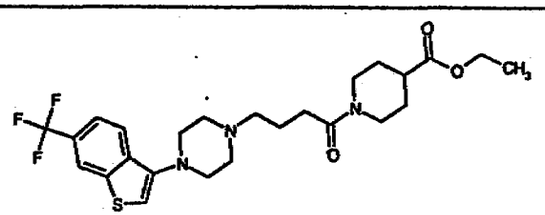
NUM	MOLSTRUCTURE	halpha1Ki (nM) h=human	halpha1 % I h=human
826844		23.4	
826804			32.8% Inh @ 1 uM
826845		5.44	
826805			27.8% Inh @ 1 uM

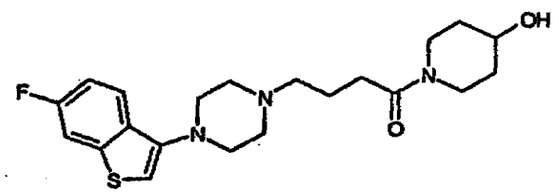
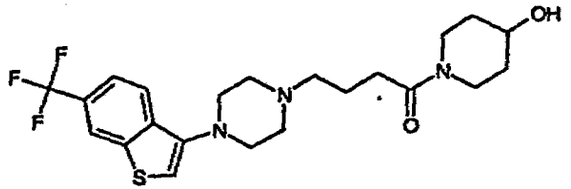
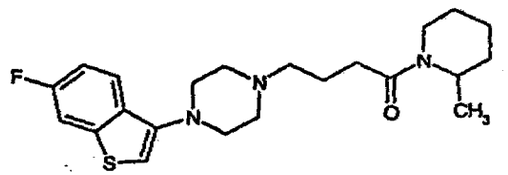
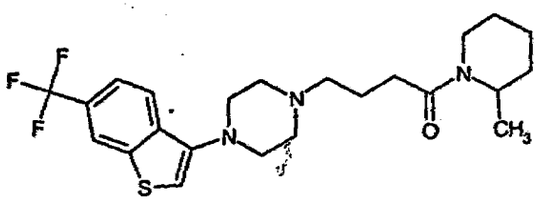
A 4015

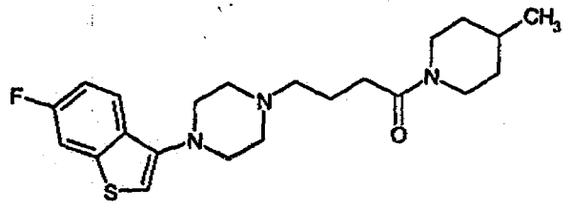
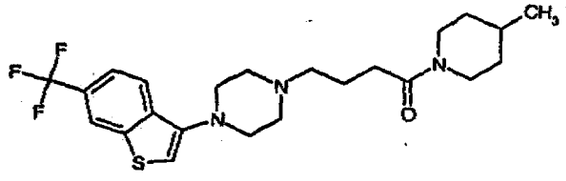
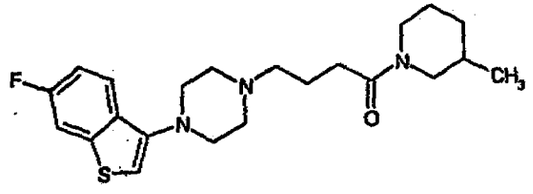
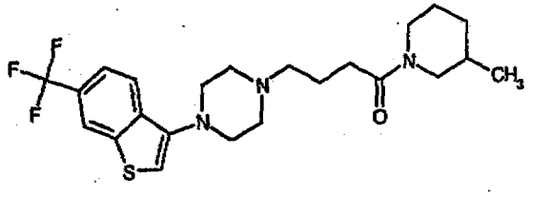
826846		93.9	
826806			10.3% Inh @ 1 uM
826849		35.2	
826809			30.5% Inh @ 1 uM

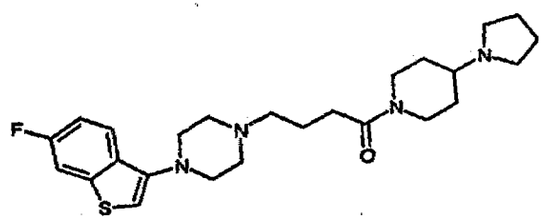
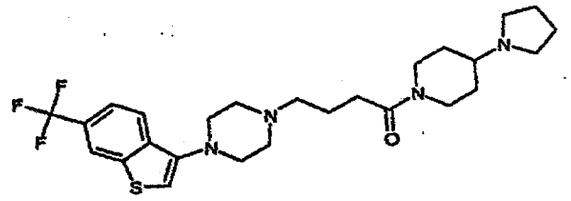
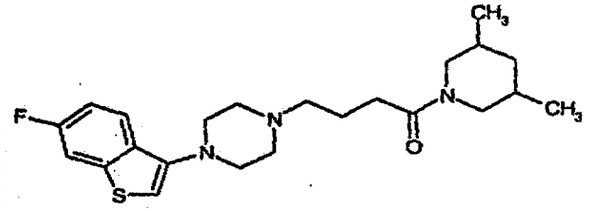
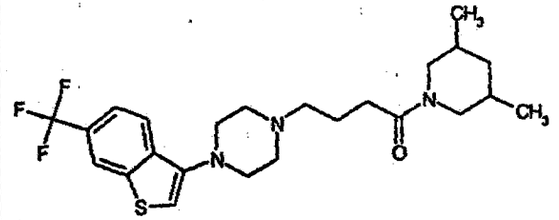
826857		9.82	
826817			44.4% inh @ 1 uM
826861		9.55	
826821		1280	24% inh @ 0.1 nM

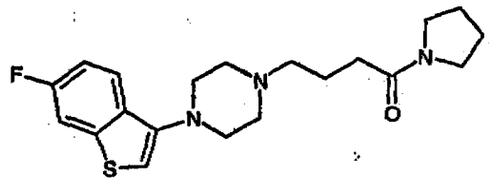
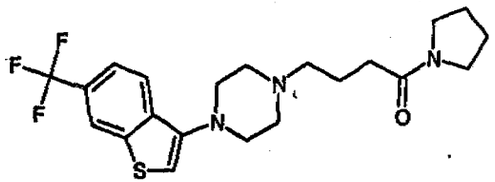
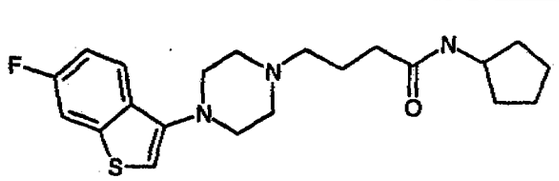
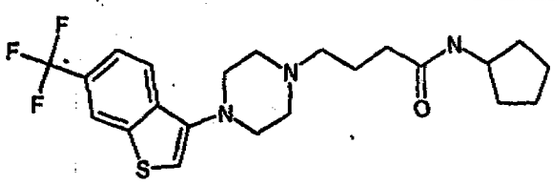
826847		0.513	
826807		166000	
826848		12.3	
826808		126	

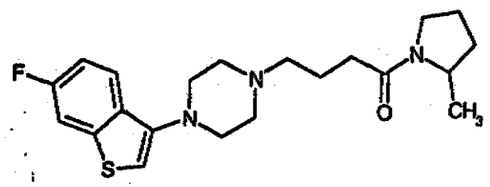
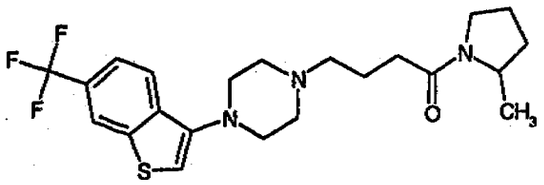
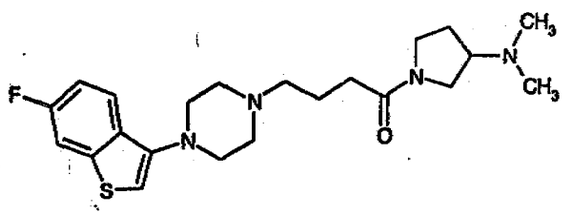
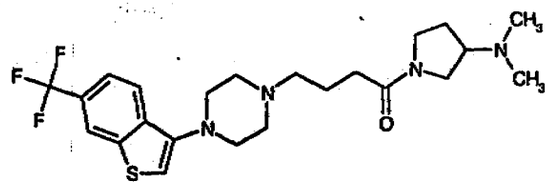
826850		28.4	
826810		200	
826851		18.9	
826811		223	

826852		6.16	
826812		658	
826853		0.258	
826813		57	

826854		0.0713	
826814		89.3	
826855		0.889	
826815		80.5	

826856		15.3	
826816		249	
826858		9.42	
826818		124	

826859		4	
826819		49	
826860		0.516	
826820		129	

826862		0.637	
826822		32.2	
826863		32.2	
826823		148	

Compuestos especialmente preferidos de la presente invención son aquellos con una tendencia reducida al enlace del receptor alfa-1 y al mismo tiempo con una más alta afinidad por los receptores D_3 de dopamina que por los receptores D_2 de dopamina.

La afinidad por los receptores puede medirse la metodología estándar descrita abajo.

Enlace de [N-metil-^{3}]espiroperidol a receptores D_3 de dopamina humanos clonados

Propósito

Este ensayo mide la actividad in vitro de los compuestos sobre los receptores D_3 de dopamina humanos clonados y predice las propiedades directas bloqueantes de dopamina de los agente neuropsiquiátricos putativos en los receptores D_3 de dopamina humanos.

Métodos

A. Clonación

El gene D_3 se aisló de una librería cDNA estriatal humana (stratagene). Se secuenció el gene y se sub-clonó para obtener el vector de expresión RC/RSV (Invitrogen). Células de ovario de hamster chino (CHO) se transfectaron establemente con 10 µg de plasmida D_3/RSV utilizando el método DOTAP de Boehringer Mannheim y se aislaron 72 clones resistentes a G418. Usando mRNA y datos de desplazamiento de enlace se identificó un clon individual altamente expresivo. Luego se cultivo este gene en lotes grandes con el propósito de desarrollar un ensayo de formato receptáculo 96.

B. Cultivo celular

1. En una lámina (10 cm) con aproximadamente 2-3 millones de células D_3 por lámina se efectúa incubación con 1 ml de Trisina-EDTA a temperatura ambiente durante aprox. 2 minutos o hasta que las células se hayan despegado de las láminas. Cuatro ml de F12 de Ham + 10% de suero fetal bovino + medio de 1% de

penicilina/estreptomicina + G418 (400 µg/ml) se añaden a las células resuspendidas y 1 ml de esto se añade a cada lámina grande (15 cm) que contiene 19 ml del mismo medio como se mencionó arriba.

2. Las 5 láminas grandes se incuban a 37°C + 5% de CO_2 durante aprox. tres días o hasta que las células sean confluentes.

3. Después de que estas láminas sean confluentes, ellas se dividen en 10 láminas grandes. Se retira el medio aspirándolo, a cada lámina se le añaden 2 ml de tripsina-EDTA y se incuban las láminas a temperatura ambiente duran 2 minutos o hasta que las células se hayan despegado de la lámina. A cada lámina se le añaden ocho ml de medio F12 (el mismo medio que #1)(total 10 ml) para resuspender las células y 5 ml se transfieren a 2 nuevas láminas que contienen 15 ml de medio F12.

4. Las 10 láminas grandes se incuban a 37°C + 5% CO_2 durante aprox. 2 días o hasta que las células sean confluentes.

5. Las 10 láminas grandes se dividen en 60 láminas grandes (usando tripsina-EDTA como #3 excepto que se añaden 4 ml de medio F12 para resuspender las células y 1 ml se alicuota a 6 láminas nuevas.

6. Las láminas se incuban a 37°C + 5% CO_2 durante aprox. 3 días o hasta que las células sean confluentes.

7. Las 60 láminas grandes se dividen entonces en 60 botellas rotarorias (100-500 millones de células/botella). Se retira el medio aspirándolo, se añaden 2 ml de tripsina-EDTA a cada lámina y se hace incubación a temperatura ambiente durante aprox. 2 minutos o hasta que las células se hayan despegado de las láminas. Se añaden ocho ml de medio F12 a cada lámina para resuspender las células y los 10 ml enteros se añaden a 1 botella rotatoria que contiene 90 ml de medio F12.

8. Las 60 botellas rotarorias se colocan inmediatamente sobre sus lados y se transfieren al incubador de botellas rotarorias. Se incuban a 37°C + 5% CO_2 durante aprox. 3-5 días. Las

células se hacen girar a 30-40% de la velocidad del motor en el incubador Forma.

9. Se retira el medio vertiéndolo y las células se lavan 2 veces en PBS.

10. Luego las células se retiran mediante raspado en 20 ml de PBS y las botellas se enjuagan otra vez con 5 ml de PBS para eliminar las células restantes. Las células se almacenan sobre hielo antes de la preparación de membranas.

11. La producción para las 60 botellas rotarorias de D_3 ha variado de aprox. 260-500 mg.

Nota: Todos los reactivos de cultivo de tejido son de Gibco-BRL.

C. Preparación de membranas

Las células se cosechan entre tubos centrífugos de 250 ml con 100 volúmenes de salina amortiguada con fosfato (PBS) fría y se someten a precipitación haciéndolas girar (1200xG durante 10 min a 4°C). Se retira el medio y se añaden 100 ml de PBS a cada tubo centrífugo, se resuspenden las células y se someten nuevamente a precipitación haciéndolas girar. Se retira la PBS y la bolita finalmente obtenida se homogeniza en un volumen apropiado de 10% DMSO con un politron sobre hielo en un ajuste medio.

D. Ensayo de proteína de Lowry

Una muestra de homogenato de membrana de 200 µl se añade a 200 µl de 1% SDS, se somete a torbellino y se deja reposar durante 5 minutos. Alicuotas (de 25, 50 y 100 µl) de esta mezcla se ensayan en duplicado siguiendo el protocolo estándar de ensayo de proteína DC Bio-Rad (catálogo de kit número 500-0112) y utilizando reactivo S. Se hacen lecturas de absorción a 50 mn (nota: las lecturas OD de proteína más exactas son entre 0.1 y 0.5 unidades). La concentración de proteína se calcula utili-

zando una curva estándar generada concurrentemente con albúmina de suero bovino como estándar.

E. Condiciones de almacenamiento/congelación

Después de la determinación de la concentración de proteína y del análisis Scatschard, la proteína se diluye entre agua destilada con 10% DMSO al volumen apropiado con base en los niveles de expresión (Bmax). Luego la proteína concentrada se alicuota en tubos Eppendorf de 1,5 ml de tapa superior de rosca y se coloca en un congelador a -80°C.

F. Reactivos de ensayo de enlace

1. 0.5M de Tris Buffer, pH 7.7

   a) 44.4 gr de Tris HCl
      26.5 gr de Tris Base
      c.s. hasta 1 lt (0,5 M Tris buffer, pH 7.7 a 37°C)

   b) hacer una dilución 1:10 en H_2O destilada (0.05 M. Tris buffer, pH 7.7)

2. Tris Buffer que contiene sales

   a) Buffer estándar

NaCl	7.014 gr
KCl	0.372 gr
$CaCl_2$	0.222 gr
$MgCl_2$	0.204 gr

      c.s. hasta 100 ml con 0.5 M. Tris Buffer

   b) Dilución 1:10 en H_2O destilada

Esto produce 0.05M. Tris HCl, pH 7.7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), $CaCl_2$ (2 mM) y $MgCl_2$ (1 mM).

Opcionalmente: añadir 0.1% ácido ascórbico y verificar pH (en ensayos con compuestos que pueden oxidarse).

3. a) 1.0% polietilenoimina estándar en 0.5M Tris (reactivo 1.a)

   b) Dilución 1:10 en H_2O destilada

4. Se obtiene [N-metil-^{3}H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) de New England Nuclear; # catálogo NET-856.

Para determinaciones K_i: Se prepara [^{3}H] a una concentración de 2.5 nM en buffer 2b, de tal manera que cuando se agregan 150 µl a cada tubo se logra una concentración final de 0.4 nM en el ensayo de 1 ml. Las muestras de CPM total añadido se toman para cada experimento para calcular la concentración total de ligante.

5. Se obtiene S(-)eticloprida de Research Biochemicals International (número de catálogo RBI E-101). Se prepara una solución estándar refrigerada (buena durante hasta un mes) de S(-)-eticloprida a una concentración de 30 µM en buffer 2b. Se añaden 100 microlitros a 3 receptáculos para la determinación de enlace no-específico (esto produce una concentración final de 3 µM en el ensayo de 1 ml).

6. Compuestos de prueba

Para la mayoría de ensayos se prepara una solución estándar de 10 µM del compuesto de prueba en un solvente apropiado (usualmente (<0.1% ácido acético) y se diluye serialmente con buffer 2b, de tal modo que cuando 100 µl de droga se combinan con el ensayo total de 1 ml entonces se logra una concentración final de 10^{-5}-10^{-8} M. Característicamente se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; no obstante, se pueden usar concentraciones menores o mayores dependiendo de la potencia de la droga.

G. Ensayo de enlace

750 µl tejido

150 µl [^{3}H]NMSP

100 µl vehículo (para enlace total) o 30 µM (-)eticloprida (para enlace no-específico) o concentración apropiada de droga.

Los Unifiltros Recéptaculos 96 Packard GF/B se incuban durante > 1 hora a 25°C en 0.1% polietilamina (de 3,b). El tejido frío

se añade en último lugar y se mezcla en un agitador orbital durante unos pocos segundos y luego se incuba a 37°C durante 30 minutos en un baño de agua en agitación. El ensayo se detiene mediante filtración rápida a través de láminas Packard Unifilter. Luego las membranas del filtro se lavan con 15 ml de Tris buffer de 0.05 M a temperatura de hielo. Luego los filtros se secan (aprox. 15 minutos bajo una lámpara de calor o se incuban durante 15 minutos en un horno a 60°C) y se aplica un sello inferior. Luego se añaden 40 µl de coctel chispeante Packard Microscint 20 y se aplica un sello superior permanente (tipo P) y se hace sellamiento al calor. Después las láminas se agitan en un agitador orbital durante 1 hora y se colocan en el contador Packard Topcount y se cuentan durante al menos 5 minutos respecto a cada punto.

Enlace específico se define como la diferencia entre enlace total y el enlace en presencia de 3 µM S(-)-eticloprida. El enlace total es aproximadamente 10% del total de ligante añadido. La determinación Cheng-Prusoff (de K_i) se efectúa usando software Prism utilizando un análisis de curva de competición de un sitio donde la regresión no-lineal superior e inferior se mantienen constantes a 0% y 100% de inhibición percentual. La inhibición percentual de cada concentración de droga es la media de las determinaciones duplicadas.

Enlace de [N-metil-^{3}H]espiroperidol a receptores humanos clonados largos D_2 de dopamina

Propósito

Este ensayo mide la actividad in vitro de drogas sobre receptores humanos clonados D_2 de dopamina largos (D_2L) y predice las propiedades directas de dezplazamiento de dopamina de los agentes neoropsiquiátricos, cardiovasculares y renales en los receptores D_2 de dopamina.

Métodos

A. Clonación

Se aisló el gene D_2L de una librería de cDNA estriatal humano (caudato/putamen). Se secuenció el gene y se sub-clonó para dar el vector de expresión pRC/RSV (Invitrogene). Células de hamster chino (CHO) se trasfectaron establemente y fueron aislados 72 genes resistentes a la geniticina (G418). Utilizando mRNA y datos de enlace se identificó una línea celular individual de alta expresión (#44). Se cultivó después esta línea celular en cultivo de suspensión con el propósito de desarrollar un ensayo de formato receptáculo 96.

B Condiciones de cultivo celular

1. Medio para los cultivos adherentes de CHO:
   F12 de Ham + 10% de suero bovino fetal (FBS) + 400 µg geneticina (G418) + 10 ml/lt penicilina-streptomicina

2. Las células se transfieren luego a un cultivo de suspensión en donde están disponibles al menos 1.5 millones de células (esto permite 300.000 células/ml en una botella giratoria de 50 ml; esta es la densidad de suspensión ideal). Las células se retiran de las botellas con tripsina, se precipitan mediante rotación (1000xG) y se resuspenden en medio fresco: 50% CHO-SMF II - 50% F12 de Ham/10% FBS (conc. Final de FBS 5%) + 400 µg/ml G418 + penicilina-estreptomicina (10 ml/lt)

3. Después de la transferencia a un cultivo de suspensión, se monitorea el crecimiento y se evalúa la viabilidad celular usando exclusión azul de tripano. Se registra el conteo celular total y viable en 5 sectores del hemocitómetro. Cuando la densidad celular viable alcanza 600.000 cél/ml, se dobla el volumen.

4. Después de 1 semana de crecimiento en el medio 50/50, las células se precipitan por rotación y se transfieren a una nueva botella giratoria donde se colocan en 75% CHO-SFM II/25% F12 de Ham + 10% FBS más la penicilina streptomicina y G418. Posteriormente cada 3 días el medio se reemplaza con medio

nuevo que contiene una cantidad decreciente de FBS de la manera siguiente:

ml de CHO SFM:ml de F12 de Ham	% final de conc. de FBS
87.50:12.5	1.25
93.75:6.25	0.625
99.0:1.00	0.1

5. El medio cultivante de mantenimiento final está constituido de la siguiente manera:

Una mezcla estándar de 10 ml de penicilina-estreptomicina, 0.5 ml de 400 mg/ml G418 (activo; concentración final 200 mg/ml) y 1 ml de FBS se mezclan, se filtran y se refreigeran. Un volumen (11.5 ml) de esta mezcla se añade a una botella de 1 Litro de CHO-SFM II recién abierta.

C. Preparación de membranas

Las células se cosechan entre tubos centrífugos de 250 ml con 100 volúmenes de salina amortiguada con fosfato (PBS) fría y se someten a precipitación haciéndolas girar (1200xG durante 10 min a 4°C). Se retira el medio y se añaden 100 ml de PBS a cada tubo centrífugo, se resuspenden las células y se someten nuevamente a precipitación haciéndolas girar. Se retira la PBS y la bolita finalmente obtenida se homogeniza en un volumen apropiado de 10% DMSO con un politron sobre hielo en un ajuste medio.

D. Ensayo de proteína de Lowry

Una muestra de homogenato de membrana de 200 µl se añade a 200 µl de 1% SDS, se somete a torbellino y se deja reposar durante 5 minutos. Alicuotas (de 25, 50 y 100 µl) de esta mezcla se ensayan en duplicado siguiendo el protocolo estándar de ensayo de proteína DC Bio-Rad (catálogo de kit número 500-0112) y utilizando reactivo S. Se hacen lecturas de absorción a 50 mn (nota: las lecturas OD de proteína más exactas son entre 0.1 y 0.5 unidades). La concentración de proteína se calcula utili-

zando una curva estándar generada concurrentemente con albúmina de suero bovino como estándar.

E. Condiciones de almacenamiento/congelación

Después de la determinación de la concentración de proteína, la proteína se diluye entre agua destilada con 10% DMSO al volumen apropiado con base en los niveles de expresión (Bmax). Luego la proteína concentrada se alicuota en tubos Eppendorf de 1,5 ml de tapa superior de rosca y se coloca en un congelador a -80°C.

F. Reactivos de ensayo de enlace

1. 0.5M de Tris Buffer, pH 7.7
   a) 44.4 gr de Tris HCl
      26.5 gr de Tris Base
      c.s. hasta 1 lt (0,5 M Tris buffer, pH 7.7 a 37°C)
   b) hacer una dilución 1:10 en H_2O destilada (0.05 M. Tris buffer, pH 7.7)

2. Tris Buffer que contiene sales
   a) Buffer estándar

NaCl	7.014 gr
KCl	0.372 gr
$CaCl_2$	0.222 gr
$MgCl_2$	0.204 gr

      c.s. hasta 100 ml con 0.5 M. Tris Buffer
   b) Dilución 1:10 en H_2O destilada

Esto produce 0.05M. Tris HCl, pH 7.7, que contiene NaCl (120 mM), KCl (5 mM), $CaCl_2$ (2 mM) y $MgCl_2$ (1 mM).

Opcionalmente: añadir 0.1% ácido ascórbico y verificar pH (en ensayos con compuestos que pueden oxidarse).

3. a) 1.0% polietilenoimina estándar en 0.5M Tris (reactivo 1.a)
   b) Dilución 1:10 en H_2O destilada

4. Se obtiene [N-metil-^{3}H]-espiroperidol (60-90 Ci/mmol) de New England Nuclear; # catálogo NET-856.

Para determinaciones K_i: Se prepara [^{3}H] a una concentración de 2.5 nM en buffer 2b, de tal manera que cuando se agregan 150 µl a cada tubo se logra una concentración final de 0.4 nM en el ensayo de 1 ml. Las muestras de CPM total añadido se toman para cada experimento para calcular la concentración total de ligante.

5. Se obtiene S(-)eticloprida de Research Biochemicals International (número de catálogo RBI E-101). Se prepara una solución estándar refrigerada (buena durante hasta un mes) de S(-)-eticloprida a una concentración de 30 µM en buffer 2b. Se añaden 100 microlitros a 3 receptáculos para la determinación de enlace no-específico (esto produce una concentración final de 3 µM en el ensayo de 1 ml).

6. Compuestos de prueba

Para la mayoría de ensayos se prepara una solución estándar de 10 µM del compuesto de prueba en un solvente apropiado (usualmente (<0.1% ácido acético) y se diluye serialmente con buffer 2b, de tal modo que cuando 100 µl de droga se combinan con el ensayo total de 1 ml entonces se logra una concentración final de 10^{-5}-10^{-8} M. Característicamente se estudian ocho concentraciones para cada ensayo; no obstante, se pueden usar concentraciones menores o mayores dependiendo de la potencia de la droga.

G. <u>Ensayo de enlace</u>

750 µl tejido

150 µl [^{3}H]NMSP

100 µl vehículo (para enlace total) o 30 µM (-)eticloprida (para enlace no-específico) o concentración apropiada de droga.

Los Unifiltros Recéptaculos 96 Packard GF/B se incuban durante > 1 hora a 25°C en 0.1% polietilamina (de 3,b). El tejido frío

se añade en último lugar y se mezcla en un agitador orbital durante unos pocos segundos y luego se incuba a 37°C durante 30 minutos en un baño de agua en agitación. El ensayo se de tiene mediante filtración rápida a través de láminas Packard Unifilter. Luego las membranas del filtro se lavan con 15 ml de Tris buffer de 0.05 M a temperatura de hielo. Luego los filtros se secan (aprox. 15 minutos bajo una lámpara de calor o se incuban durante 15 minutos en un horno a 60°C) y se aplica un sello inferior. Luego se añaden 40 µl de coctel chispeante Packard Microscint 20 y se aplica un sello superior permanente (tipo P) y se hace sellamiento al calor. Después las láminas se agitan en un agitador orbital durante 1 hora y se colocan en el contador Packard Topcount y se cuentan durante al menos 5 minutos respecto a cada punto.

Enlace específico se define como la diferencia entre enlace total y el enlace en presencia de 3 µM S(-)-eticloprida. El enlace total es aproximadamente 10% del total de ligante añadido. La determinación Cheng-Prusoff (de K_i) se efectúa usando software Prism utilizando un análisis de curva de competición de un sitio donde la regresión no-lineal superior e inferior se mantienen constantes a 0% y 100% de inhibición percentual. La inhibición percentual de cada concentración de droga es la media de las determinaciones duplicadas.

ENLACE DE [^{3}H]PRAZOSINA A RECEPTORES ADRENERGICOS ALFA-1A HUMANOS CLONADOS EXPRESADOS EN CELULAS DE OVARIO DE HAMSTER CHINO (CHO)

Propósito

Este ensayo in vitro está designado como una exploración para identificar compuestos que muestran una afinidad para el subtipo de adrenoreceptor alfa-1a expresado en fragmentos de membrana de células de CHO. Este ensayo mide la capacidad de los compuestos de prueba para desplazar la [^{3}H]prazosina de lo sitios alfa-1a.

La identificación de múltiples adrenoreceptores alfa-1a (alfa 1a, alfa-1b, alfa-1d) in vitro ha proporcionado impulso para definir los roles de estos subtipos en la regulación cardiovascular in vivo (Vargas y Gorman, 1995). Estudios hemodinámicos en ratas no-anestesiadas sugieren que los receptores vasculares alfa-1a son el subtipo principal involucrado en la regulación simpática de resistencia periférica y presión arterial sistémica (Piascik y colaboradores, 1998). Una evidencia adicional de la participación de los receptores alfa-1a periféricos en el mantenimiento de la presión arterial fue demostrada por los hallazgos de que el antagonista alfa-1a selectivo 5-MU reducía dependiendo de la dosis la presión arterial en reposo en perros conscientes despiertos (Piascik y colaboradores, 1989). Una demostrada incapacidad del antagonista irreversible, cloroetilclonidina, para reducir la presión arterial en ratas al ser administrada intravenosamente es una firme evidencia contra el rol de los receptores alfa-1b y alfa-1d en la regulación aguda de la presión arterial (Vargas y colaboradores, 1993).

Por consiguiente, se cree que el enlace de compuestos a los receptores adrenérgicos alfa-1a es una buena medida del potencial de un compuesto para causar hipotensión ortostática y sedación como efectos secundarios. La prazosina es una potente antagonista del subtipo de adrenoreceptor alfa-1a humano, el cual ha sido clonado y está expresado en fragmentos de membrana de células de CHO.

Receptor alfa-1a humano:

La clonación del cDNA alfa-1a humano se logró proprimera vez explorando una librería de cDNA de prostata humana (Clontech), de la cual se obtuvo la región de codificación. Este fragmento de DNA se usó luego para explorar la librería genómica de leucocitos humanos (Clontech), obteniéndose el resto de la secuencia codificante. Posteriormente estos fragmentos fueron empalmados entre sí. Entonces se secuenció totalmente la ente-

ra secuencia codificante incluyendo el emparejamiento de la secuencia PRC con la secuencia codificante genómica original, asegurándose así que los sitios de empalme fueran empalmados correctamente (Schwinn y colaboradores, 1995). Una vez secuenciado, el gene se clonó en el vector de expresión pcDNA3 (invitrogene). Luego DNA plasmida se uso para la transfección en células de CHO y se aislaron clones resistentes G418. S escogió y se caracterizó farmacológicamente un clon que expresa altos niveles del receptor alfa-1a humano (según determinación mediante mRNA y datos de enlace de receptores).

Medios de cultivo

Ingredientes del medio para el cultivo de CHO adherente que expresante de alfa-a

A. F12 de Ham (Cellgro)

B. 10% Suero Fetal Bovino (FBS) filtrado a 2 micrones (Cellgro)

C. 1% Penicilia-estreptomicina filtrada a 2 micrones (Cellgro)

D. G418 filtrado a 0.2 micrones (Geneticina 400 µg/ml) (Cellgro)

Utilizando métodos y procedimientos establecidos, las células se cultivan ya sea en láminas de cultivo de 150x25 mm(en escala de hasta 100 láminas) o bien combinando estas láminas con 70 botellas rotatorias. Un ciclo de cultivo/cosecha típicamente requiere 2 semans y produce entre 100 y 400 gr de proteína. La láminas o las botellas se incuban a 37°C + 5% CO_2.

Almacenamiento:

Las células se cosechan mediante raspado mecánico, se lavan usando PBS, se recolectan en tubos centrífugos de popipropileno de 250 ml, se precipitan mediante rotación (1500 RPM) y son resuspendidas en H_2O destilada DMSO (el volumen final por cosecha es aproximadamente 50 ml). La determinación de proteína se hace utilizando el kit de ensayo Biorad DC. Por último, el

810
810_80

volumen apropiado se alicuota en un criotubo (10 mg/1-1.5 ml) que se almacena a -80°C.

Datos de lote corrientes:

Alfa-1a (clon #7) Lote 1/14/98

Concentración de receptor: 2418 fmoles/mg proteína

K_d: 0.18 nM Volumen: 1.5 ml/criotubo

Concentración de proteína: aprox. 10 mg/1.5 ml

Requerimiento del ensayo:

0.5 criotubos por lámina receptáculo 96

(volumen del ensayo: 200 µl/receptáculo)

Ligante [^{3}H]:

[7-metoxi-[^{3}H]-prazosina: 1.0 nM (NEN, NET-823)

70-87 Ci/mmol

Materiales:

Fentolamina mesilato (Research Biochemical Int. #P-31)

Láminas fondo plano receptáculo 96 (Beckman)

Lámina Unifilter GF/B (Packard)

Polietilenimina (Sigma #P-3134)

Cosechadores Celulars Tom Tec o Packard Filtermate 196

Contador Chispeante Packard TopCount

Amortiguadores:

A: 50 mM Tris HCl; 0.1% ascorbato, pH 7.7 (amortiguador de incubación)

B: 50 mM Tris HCl; pH 7.7 (amortiguador de lavado)

Procedimiento:

La adiciones de ensayo son como sigue (en ese orden):

Enlace total: 50 µl amortiguador A + 50 µl [^{3}H]prazosina + 100 µl membrana

Enlace no-específico: 50 µl 10 µM fentolamina+ 50 µl [^{3}H]-prazosina + 100 µl membrana

Compuesto de prueba: 50 µl compuesto + 50 µl [^{3}H]prazosina + 100 µl membrana

Los **compuestos** a ser evaluados se pesan para que den una solución estándar de 10 mM en DMSO en una lámina de poliestireno recéptaculo 24. Esta se diluye a 0.5 mM estándar en H_2O destilada. Se hacen diluciones seriales en Amortiguador A , de las cuales se efectúan adiciones de 50 µl a la lámina en duplicado con el fin de alcanzar las concentraciones deseadas. Típicamente se usa una lámina receptáculo 96 para evaluar 11 compuestos a 4 concentraciones (10^{-6}-10^{-9} M) en duplicado. El enlace total y el enlace no-específico se determina en cuadruplicado. Usualmente se ejecuta un estándar con cada ensayo.

La **[^{3}H]prazosina** se prepara en Amortiguador A de tal manera que cuando se añaden 50 µl por receptáculo la concentración final es 1.0 nM en un volumen final de ensayo de 200 µl. La concentración final debe ser verificada pasando una muestra en un contador chispeante antes de añadir la [^{3}H]prazosina a la lámina receptáculo 96.

Nota: La radioactividad debe prepararse justamente antes de hacer las adiciones de tal manera que no se permite reposo en el banco durante mucho tiempo.

Pretratamiento de la lámina Packard GB/F: Las láminas filtro se pre-humedecen al menos 30 minutos sobre Buffer B congelado que contiene 0.05% polietilenoimina (200µl/200µl) para maximizar la eficiencia y minimizar el enlace vacío del filtro.

Incubación & filtración: Una vez que se han añadido (y mezclado) el amortiguador, los compuestos, la [^{3}H]prazosina y la membrana, las láminas receptáculo 96 se incuban durante 40 minutos a 37°C y se separar 3-5 minutos. A los 40 minutos las láminas se filtran usando un Cosechador Celular Automático Tomtec. La filtración es seguida inmediatamente por lavados en Amortiguador B congelado (volumen total aprox 7 ml).

Secado y conteo: Cada lámina filtro se seca bajo una lámpara de calor durante 15 minutos. Se sella el dorso de la lámina y se añaden 40 µl de líquido Microscint Packard por receptáculo.

Usando peliculoa Packard, cada lámina se sella al calor antes de ser sometida a conteo en un contador de centelleo Packard Topcount. Se ha diseñado un programa que cuenta cada lámina dos veces enviando datos DPM, CPM y TSIS al disco y a la impresora.

Análisis de los resultados: Los datos DPM y CPM brutos son capturados en el disco e importados a uno de varios paquetes de software (Graphard Ver 2.0, Excel) residentes en el LAN. Enlace específico se define como la diferencia entre enlace total y el enlace en presencia de 10 µM pentolamina. El enlace total es menos de 10% del ligante añadido total. En el cálculo de IC_{50} y K_i se emplea software que utiliza análisis de curva de competición de un sitio (ecuación de Cheng-Prusoff, 1973). El fondo y la cima de la regresión no-lineal se mantienen constantes a una inhibición de 0% y 100%. La inhibición percentual de cada concentración de droga es la media de las determinaciones duplicadas.

Referencias:

Vargas, H.M. y A.J. Gorman. Life Sciences. Vol 57, No. 25, pp. 2291-2308, 1995.

Morrow, A.L. y I. Creese. Mol. Pharmacol. 29:321-330,1986.

Piascik, M.T., J.W. Kusiak, y K.W. Barron. Eur. J. Pharmacol. 11:1001-107, 1989.

Vargas, H.M., D. Cunningham, L.Zhou, H.B. Hartman, y A.J. Gorman. J. Pharmacol. Exp. Ther. 267:264-272,1993

La actividad funcional de los compuestos de la invención (es decir si ellos son antagonistas, agonistas o agonistas parciales) se puede determinar fácilmente usando el método de prueba del microfisiómetro que se presenta a continuación:

Células de ovarios de hamster chino (CHO), que expresan el receptor D_3 de dopamina humana, se cultivaron en la superficie de un vaso encapsulado. Los vasos se ensamblan y se colocan en

el microfisiómetro y se añade amortiguador (Medio Eagle Modificado de Dubelcco sin bicarbonato de sodio y sin suero) mediante perfusión a través del ensamblaje del vaso hasta que se alcanza una línea de base estable (4 horas). La velocidad de perfusión de amortiguador y los cambios de la solución se controlan mediante computador. La velocidad de acidificación intracelular se mide en cada uno de los 8 ensamblajes de vaso y se registra mediante computador. El compuesto de prueba conteniendo amortiguador (10 nM, 100 nM y 1 uM) se perfusionó a través del ensamblaje de vaso durante 20 minutos, luego se perfusionan durante 1 minuto adicional quinpirol (un agonista D3) (10 nM) que contiene amortiguador y el compuesto de prueba (la misma concentración). A esto le sigue un período de recuperación de 10-60 minutos, durante los cuales se perfusiona únicamente amortiguador a través de los vasos. El quinpirol incrementa la velocidad de acidificación. Un antagonista D3 inhibirá esta velocidad de acidificación dependientemente de la concentración.

Los antagonistas D_3 son de uso potencial como agentes antipsicóticos por ejemplo en el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos esquizo-afectivos, la depresión psicótica y las manías. Los estados que se pueden tratar mediante agonistas D3 incluyen los trastornos disquinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, el parkisonismo inducido neuroléticamente y las disquinesias tardías; depresión; ansiedad; demencia; trastornos de ritomo circadiano, y dependencia de drogas (por ejemplo cocaína).

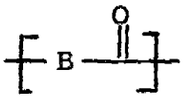
Los ligantes de receptor D3 también son útiles para el tratamiento de la disfunción renal.

Conforme a otra forma más de realización de la presente invención se proporciona un método de modular la actividad de los receptores D3 de dopamina, dicho método comprende: contactar los receptores D3 de dopamina asociados celularmente con una concentración de un compuesto de la fórmula IB, o con una sal

de éste fisiológicamente aceptable, suficiente para modular la actividad de dicho receptor D3 de dopamina. Un compuesto de la fórmula IB significa aquí e compuesto de la fórmula excepto por cuanto se cancela la condición señalada anteriormente.

El término "modular los receptores D_3 de dopamina" se refiere aquí a una variedad de aplicaciones terapéuticas. Dichas aplicaciones terapéuticas se refieren al tratamiento de estados o trastornos que incluyen los trastornos disquinéticos, psicosis, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, demencia, trastornos del sueño, nausea, dependencia de substancias y abuso de substancias.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de los estados o desórdenes del sistema nervioso central que comprende administrar al paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA o IB o una sal de éstos farmacéuticamente aceptable. Para este método se prefieren los compuestos de la fórmula IA. "Compuesto de la fórmula IA" se refiere aquí al compuesto de la fórmula I excepto por cuanto se cancela la "condición A" indicada anteriormente y se inserta la siguiente condición (de aquí en adelante llamada "condición B"):

"cuando N es 1; y y es 0; y R_3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y  es un grupo de la fórmula (a); y R es el grupo:

(a) donde R_4 es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a) donde z es 0;

(b) donde u es 0 y M es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo;

(c) donde o es 0;

(d) donde l es 0;

(e) donde j es 0;

(g) donde v es 0; o

(i);

y también cuando R es el grupo de la fórmula (a), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo;

(b) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b);

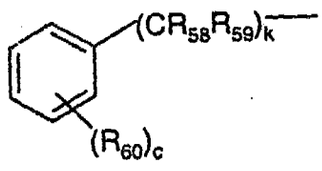
(d) donde l es 0;

(k);

(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (b), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(d) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b) donde u es 1;

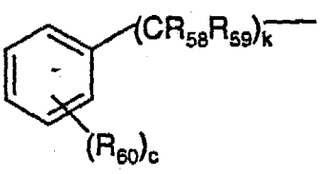
(d);

(k);

(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (d), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(e) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b);

(d);

(k);

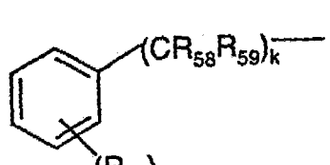
(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (e), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substi-

dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substi-

tuido con C_1-C_6 alquilo o



;

(f) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b);

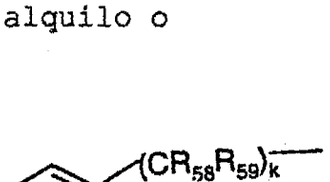
(d);

(k);

(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (f), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(g) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b) donde u es 1;

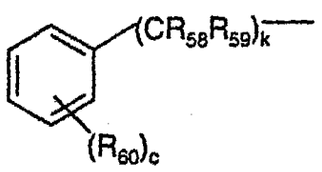
(d);

(k);

(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es un grupo el la fórmula (g), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



;

(h) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a);

(b);

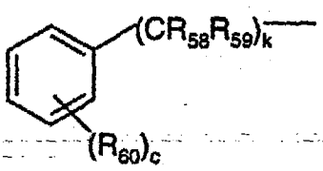
(d);

(k);

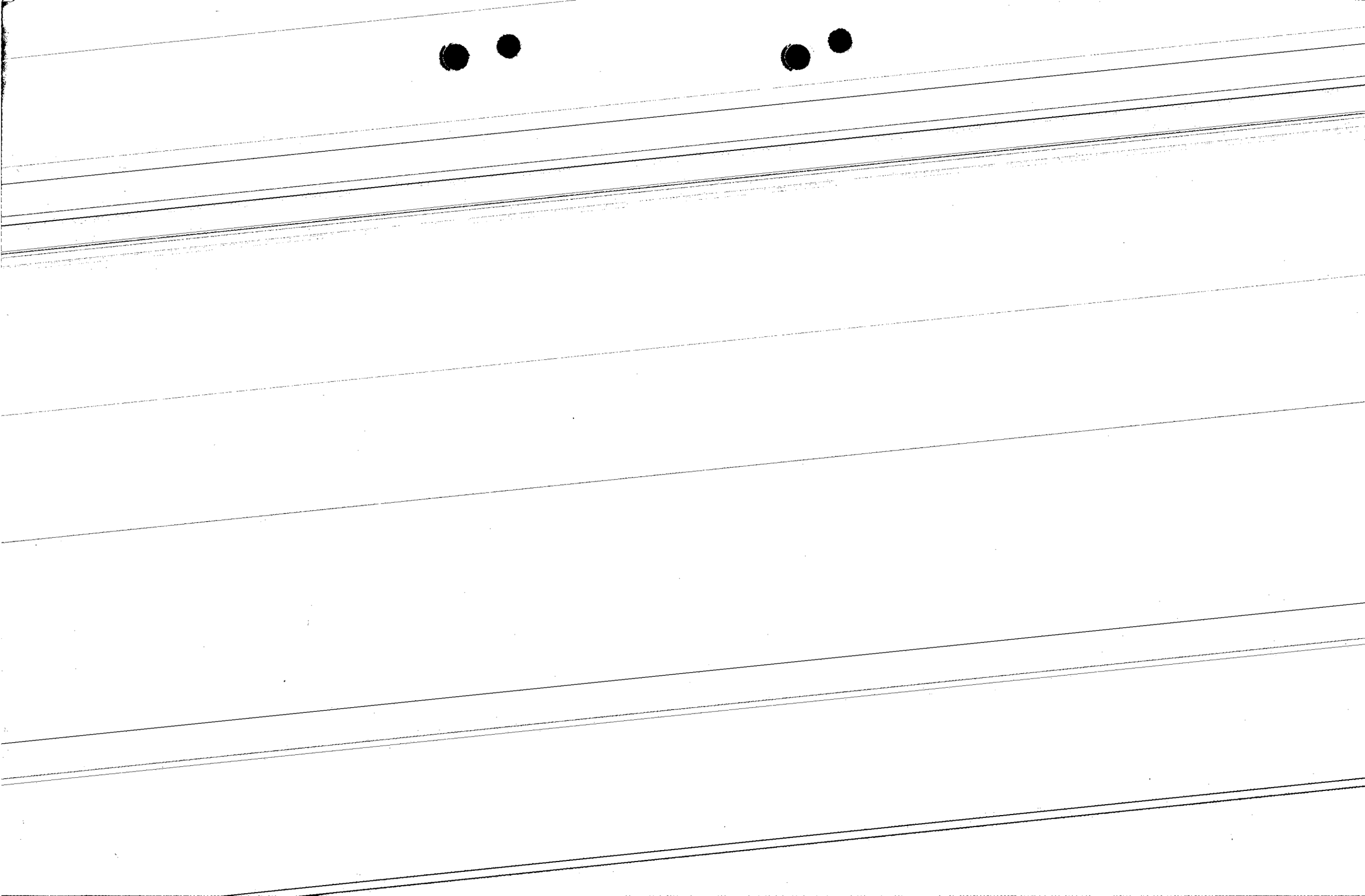
(l); o

(m) donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (h), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula X o un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



; o



porción y naturaleza se determinan según la solubilidad y las propiedades farmacéuticas del compuesto seleccionado, la ruta de administración escogida, la práctica farmacéutica estándar y otros criterios relevantes.

Los compuestos de las fórmulas I, IA o IB pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, elíxires, suspensiones, soluciones, jarabes, pastillas, gomas de mascar y similares y puede contener uno o varios de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes desintegrantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes deslizantes tales como dióxido de silicona coloidal; y se pueden agregar agentes endulzantes tales como sucrosa o sacarina o un agente de sabor tal como menta, metil salicilato o sabor a naranja. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, entonces ella puede contener además de los materiales del tipo arriba indicado un vehículo líquido tal como polietileno glicol o un aceite graso. Otras formas de unidad de dosificación pueden contener otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo como recubrimientos. De este modo, las tabletas o píldoras pueden estar recubiertas con azúcar, goma laca u otros agentes de recubrimiento entéricos. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sucrosa como agente endulzante y ciertos preservativos, tintes y colorantes y sabores.

Los compuestos de las fórmulas I, IA o IB también pueden administrarse tópicamente, y si se hace así entonces el vehículo puede por conveniencia contener una solución, ungüento o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o varios de las siguientes substancias: petrolato, lanolina, polietileno glicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificantes y estabilizadores.

(j) entonces R_1 y R_2 no se pueden unir entre sí para formar un grupo de la fórmula Y o un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros, donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-susbtituido con con C_1-C_6 alquilo".

La presente invención proporciona demás un método para el tratamiento de los estados o trastornos del sistema nervioso central que comprende administrar a un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA, IB o una sal de éstos farmacéuticamente aceptable, conjuntamente con uno o varios antagonistas del receptor D1, D2, D4, D5 o 5HT. Para este método se prefieren los compuestos de la fórmula IA.

También se proporciona aquí un método para tratar la disfunción renal que comprende administrar a un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, IA o IB.

Al tratar a un paciente que padece un estado o trastorno descrito arriba, un compuesto de la fórmula I, IA o IB se puede administrar de cualquier forma o manera que haga dicho compuesto biodisponible en cantidades terapéuticamente eficaces, incluyendo las formas oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdermal, intranasal, rectal, tópica, y similares. Las personas con experiencia en la técnica de preparar formulaciones pueden determinar la forma adecuada de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado para el estado o la enfermedad a ser tratada, el estadio de la enfermedad, el estado del paciente y otras circunstancias relevantes. Ver, por ejemplo, Remington, Pharmaceutical, 18ª edición, Mack Publishing Co. (1960), que incorpora aquí a modo de referencia.

Los compuestos de las fórmulas I, IA o IB se pueden administrar solos o en forma de una composición farmacéutica en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya pro-

Las soluciones o suspensiones pueden incluir también uno o varios de los siguientes adyuvantes: diluyentes esterilizados tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietileno glicoles, glicerina, propileno glicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacteriales tales como alcohol benzílico o metil parabeno; antoxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etileno diaminatetraacético; buffers tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede envasarse en ampolletas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiples.

Los altamente lipofílicos ésteres, amidas y carbamatos de los compuestos I, IA o IB son capaces de liberación sostenida en mamíferos durante un período de varios días o de aproximadamente una a cuatro semanas al formularse o administrase como formulaciones depósito, como por ejemplo al ser inyectados en aceite farmacéuticamente aceptable apropiadamente seleccionado. Los aceites preferidos son de origen vegetal, tales como aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de coco, aceite de soya, aceite de oliva y similares, o bien son ésteres sintéticos o ácidos grasos y alcoholes polifuncionales tales como glicerol o propilenoglicerol.

La composiciones depósito de la fórmula I, IA o IB se preparan disolviendo en condiciones esterilizadas un éster, amida o carbamato altamente lipofílicos de la presente invención en un aceite farmacéuticamente aceptable.

El rango de dosificación en el que los compuestos de las fórmulas I, IA o IB muestran su capacidad para actuar terapéuticamente puede variar dependiendo de la gravedad, del paciente, de la formulación, de otros estados de enfermedad subyacentes de los cuales sufre el paciente, y de otros medicamentos que se le administren simultáneamente al paciente. Generalmente los compuestos de las fórmulas I IA o IB mostrarán sus efectos

820
822 98

terapéuticos a niveles de dosificación entre aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal del paciente/día y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente/día.

En otro aspecto la presente invención proporciona agentes nuevos agentes radoetiquetados reproductores de la imagen de las fórmulas I, IA o IB son útiles entre otras cosas para reproducir la imagen de los receptores D_3 de dopamina en el sistema nervioso central para diagnosticar anormalidades del sistema nervioso central.

Los compuestos de formas radioetiquetadas (tritiados y etiquetados C-14) de las fórmulas I, IA o IB son útiles como radioligantes para deerminar el enlace de compuestos al receptor D3 de dopamina. Ellos son útiles como compuestos padres etiquetados par determinar el metabolismo del compuesto en animales. Para este propósito se prefieren los compuestos de las fórmulas I y IA, donde R es un grupo (a) con un ^{14}C radioetiquetado en la 3ª posición del anillo benzo[b]tiofeno, R_4 es trifluorometilo, s es 1, R_3 es hidrógeno, n es 1, y es 0, y A es N. Particularmente preferidos para este propósito son los compuestos de la fórmula IC. "Compuesto de la fórmula IC" significa aquí el compuesto de la fórmula I donde R es el grupo (a) con un ^{14}C radioetiquetado en la 3ª posición del anillo benzo[b]tiofeno, R_4 es trifluorometilo en la 6ª posición del anillo benzo[b]tiofeno, s es 1, R_3 es hidrógeno, n es 1, y es 0, y A es N. Los compuestos de la fórmula IC pueden prepararse de manera análoga a la especificada en el Ejemplo 33.

En una variedad de trastornos mentales y físicos, tales como la enfermedad de Parkinson (PD), han sido implicados imbalances en la producción de dopamina. Por consiguiente es deseable diagnosticar y monitorear tales imbalances y monitorear la eficacia de las drogas y substancias que afectan la química cerebral. Actualmente se han desarrollado nuevos y poderosos métodos de reproducción de la imagen que posibilitan la evaluación in vivo del cerebro vivo. Métodos tales como la tomo-

grafía de emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) involucran administrar a un paciente una substancia rastreable radioactiva que comprende un ligante que se enlaza a los neuroreceptores presinápticos o postsinápticos en el cerebro de paciente. Se miden las emisiones (desde los prositrones se emiten principalmente rayos gama y desde la substancia rastreable radioactiva se emiten fotones). Estas emisiones indican el número y el grado de ocupación o bloqueo de los neuroreceptores. El número de receptores y el grado de ocupación o bloqueo se calculan utilizando un modelo matemático y efectuando la comparación con un control intra-persona o inter-persona para determinar el grado de respuesta de la droga. El tratamiento adicional del paciente con drogas se basa en las comparaciones hechas. Sin embargo, para que estos métodos sean útiles se requiere un ligante que tenga alta especificidad y afinidad por el receptor deseado.

Se cree que ciertos ligantes radioactivos pueden ser selectivos por los transportadores de dopamina y por tanto potencialmente útiles para evaluar los cambios en la función de la dopamina in vivo e in vitro, especialmente para pacientes con enfermedad de Parkinson, la cual se caracteriza por una pérdida selectiva de las neuronas de dopamina en el ganglio basal y en la substantia nigra.

Otro aspecto de esta invención se refiere a métodos para utilizar los compuesto de la invención como agentes reproductores de la imagen del sistema nervioso central. Las técnicas de reproducción de la imagen son técnicas diagnósticas no-invasivas que generalmente involucran administrar externamente a un mamífero un compuesto con átomos marcadores que pueden ser detectados. Generalmente estos métodos comprenden administrar aun mamífero el compuesto de la invención disuelto o dispersado en un vehículo o diluyente farmacéuticamente apropiado. El compuesto de la invención se enlaza selectivamente al receptor

D_3 de dopamina, permitiendo así reproducir la imagen de los receptores del sistema nervioso central y haciendo posible entre otras cosas evaluar la química cerebral, la eficacia de las drogas y las funciones neuronales. Las técnicas de reproducción de la imagen que son adecuadas para poner en práctica la presente invención incluyen -pero sin limitarse a ellas- la tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) y tomografía de emisión de positrones (PET).

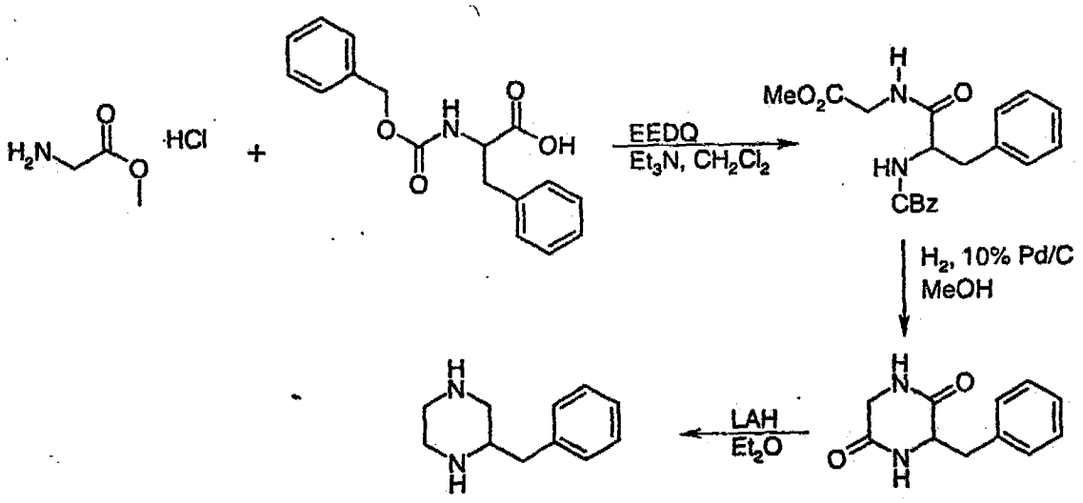
Entre los radionúclidos ampliamente usados en medicina nuclear diagnóstica están: tecnecio [^{99}Tc], yodo [^{123}I], carbono [^{11}C], y flúor [^{18}F]. El agente radioetiquetado reproductor de la imagen específicamente ejemplificado aquí contiene el radionúclido ^{11}C. Hay que anotar que las mismas reacciones radioquímicas o reacciones radioquímicas similares se pueden llevar a cabo utilizando radionúclidos distintos de ^{11}C.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no-limitantes y mediante la siguiente información tabulada. Se entiende que estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no tienen la intención de limitar en modo alguno el alcance de la presente invención. A continuación se especifica el significado que las abreviaturas usadas tienen aquí: "g" significa gramos; "mmol" significa milimoles; "ml" significa mililitros: "C" significa grados Celcius; "TLC" significa cromatografía de capa delgada; "LC/MS" significa cromatografía líquida/espectometría de masa; "APCI" significa ionización química a presión atmosférica; "mp" significa punto de fusión.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de Piperazinas Substituidas Intermedias



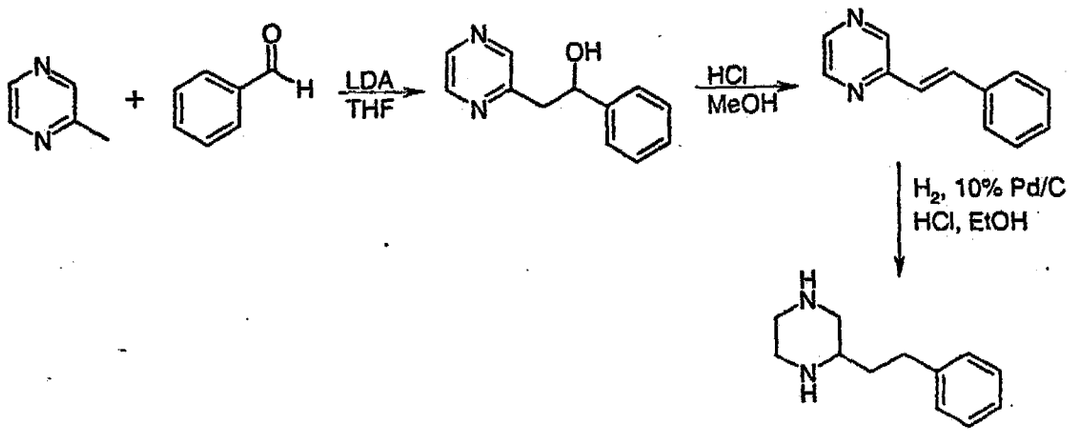
Ejemplo 1(a): Preparación de 3-bencil-piperazina intermedia

A una suspensión de 3-bencilo-piperazina-2,5-diona (14.98 gr, 73 mmol, preparada siguiendo generalmente el procedimiento de Halpern y Westley, J.Org.Chem. 1968,33,864) en éter dietílico seco (500 mL) se añade gota a gota a una solución de hidruro de aluminio de litio (400 mL de 1 M solución en éter dietílico, 400 mmol, 5.4 eq). La suspensión se calienta a reflujo durante 23 horas y se enfría luego a 0°C. Luego de añade agua (70 mL) cuidadosamente y la suspensión resultante se calienta a temperatura ambiente. Después de 3 horas la suspensión se filtra y el sólido se lava con éter dietílico (1 Lt). El filtrado se concentra al vacío para proporcionar compuesto de título crudo (11.40 g, 88%) en forma de sólido cristalino maarillo. Una muestra (2 g) se recristaliza de ciclohexano y luego de tolueno para proporcionar el compuesto de título purificado (0.83 g) como cristales blancos finos: mp 80-81°C.

Análisis calculado para

$C_{11}H_{16}N_2$: C, 74.96; H, 9.15; N, 15.89;

Encontrado: C, 74.84; H, 9.01; N, 16.15.



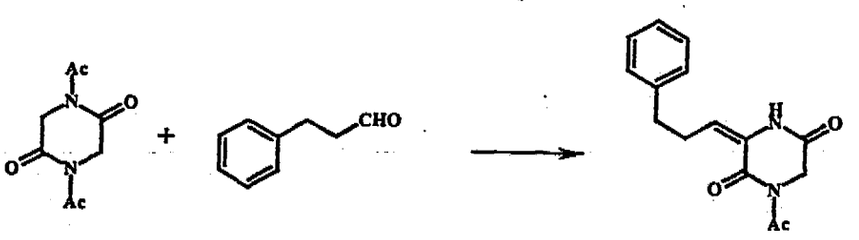
Ejemplo 1(b): A una solución de LDA (285 mL, 0.59 mol, 2 M en heptano/THF/etilbenzeno) en THF anhidro (300 mL) enfriada hasta .40°C se le añadió 2.metilpirazina (48.5 mL, 0.531 mol) gota a gota a través de un embudo de adición. Se permitió que la reacción se calentara hasta -20 °C y se agitó durante 90 minutos, entonces se añadió una solución de benzaldehido (54 mL, 0.531 mol) en THF anhidro (200 mL) gota a gota a través de un embudo de adición. Después de completada la adición se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 40 horas. Se enfrío entonces la reacción en un baño de hielo y se añadió NH_4Cl (500 mL) saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (500 mL, 250 mL). Se secaron los extractos combinados (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido húmedo color beige. Se trituró el producto con Et_2O y se recolectó, secándose durante la noche para producir 56.0 g (53%) de un sólido color castaño claro, mp 81-84°C.

Una solución del sólido arriba obtenido (56.0 g, 0.28 mol) en MeOH (1.1 Lt) y HCl 290 Ml) concentrado se agitó a reflujo durante 24 horas. La reacción se enfrío hasta temperatura ambiente y se concentró para obtener un líquido oscuro. El lí-

quido oscuro se enfrío en un baño de hielo y se le añadió agua (1 Lt). La solución resultante fue neutralizada con una solución saturada Na_2CO_3 y el producto se extrajo con EtOAc (1 Lt, 2 x 500 mL). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir 46 g de un sólido castaño oscuro. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna de centelleo (40% EtOAc en heptano), produciendo 22.7 de la olefina en forma de espuma color castaño.

Una botella agitadora Parr de 1 Lt fue lavada con nitrógeno y cargada con 10% Pd/C (4.5 g, tipo Degussa) y la olefina obtenida arriba (20.0 g, 0.110 mol) en EtOH (450 mL). La reacción se hidrogenó a 50 psi durante 3.5 horas, entonces se filtró la reacción a través de un tapón de celita y fue juagada con etanol. La botella se recargó con 10% Pd/C (4.5 g, tipo Degussa), el filtrado y HCl concentrado (15 mL). La reacción se hidrogenó a 50 psi durante 18 horas, entonces la reacción se diluyó con MeOH caliente y se filtró a través de un tapón de celita. El sólido se lavó completamente con MeOH caliente y el filtrado se concentró para producir 11.2 g (39%) del producto final como la sal di-HCl, mp 297-300.

Ver: Tetrahedron, 30, 1974 pp667-673 y Tel Lett. 1979, pp4483-4486

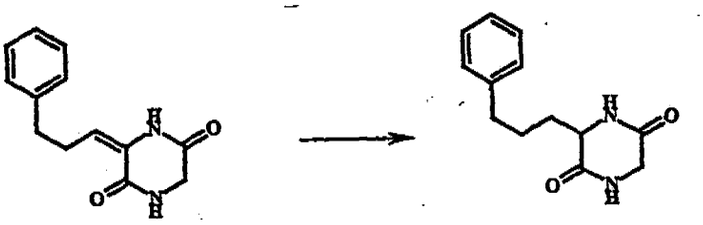


Ejemplo 1(c): Se añadió DBU (14.0 g, 92 mmol) a una solución de diacetato de piperazina (18.2 g, 92 mmol) y aldehido (12.3 g, 92 mmol) en 92 mL de DMF a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El

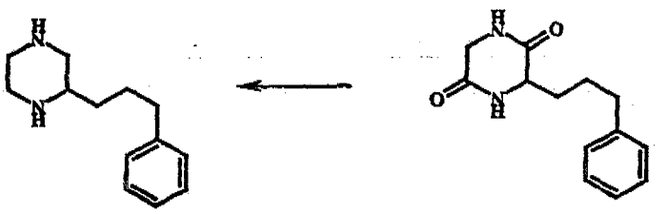
producto precipitado se recolectó mediante filtración, dando 17.1 g de producto.



El monoacetato (17.0 g, 62.8 mmol) e hidrato de hidrazina (9.4 g, 188.6 mmol) en 125 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 20 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante precipitación, se lavó con agua y etanol, produciendo 13.7 g de producto

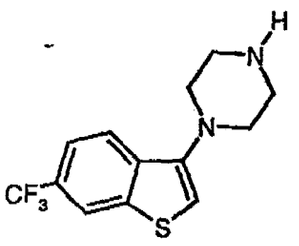


La olefina (13.6 g, 59.1 mmol) y paladio sobre carbono (2.7 g, 10% Pd/C, tipo Degussa, 50% H_2O) en 1, 2 Lt de metanol se agitaron en un aparato de hidrogenación Parr a 40 psi de hidrógeno, hasta que cesó la toma de hidrógeno. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celita. La concentración del filtrado produjo 12.1 g de producto.



Una solución de LAH (156 mL, 156 mmol, 1 M en THF) se añadió gota a gota a una solución a 0°C de piperazina diona (12.1 g, 52.1 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó de un día para el otro. La mezcla se enfrío a 0°C y se añadieron 30 mL de agua en 200 mL de THF. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, luego se filtró, el filtrado se lavó con THF y se concentró al vacío para dar 7.4 g del producto.

Ejemplo 2



Hidrocloruro de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

2a: 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno: Equipe una botella de fondo redondo de 3 cuellos y 22 Lt con un agitador mecánico, burbujeador de nitrógeno, y una sonda termopar, cargue con 1.20 kg (5.55 moles) de 2-nitro-4-trifluorometilbenzonitrilo, 589.3 g (496 mL, 5.55 moles) de metilo tioglicolato y 4 Lt de NMP. Enfríe la solución amarilla resultante a 2°C y añada lentamente durante un período de 78 minutos una solución preparada de 466.0 g (11.11 moles, 2.0 eq) de monohidrato hidróxido de litio en 3.36 Lt de agua, manteniendo mientras tanto la temperatura entre 2 - 20°C. Permita que el lodo líquido color castaño se caliente a 21°C durante un período de 2 horas, y entonces diluya con 8.0 Lt de agua (observe exotermo, -> 27°C). Agite durante 40 minutos y enfríe a 18°C, recolecte el producto mediante filtración, juague con 10 Lt de agua, luego seque al aire a temperatura ambiente para obtener 1.295 kg (rendimiento 84.7%) de 2-carbometoxi-3-amino-

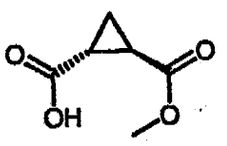
6-trifluorometibenzo[b]tiofeno como un sólido amarillo claro, 99.8% puro según ensayo de cromatografía líquida de alta presión.

2b: Hidrocloruro de 1-(6-(trifluorometil)-benzo[b]tien-3-il)-piperazina

Equipe una botella de fondo redondo de 3 cuellos y 12 Lt con un agitador mecánico, burbujeador de nitrógeno, y una sonda termopar, cargue con 1.14 kg (4.14 moles) de 2-carbometoxi-3-amino-6-trifluorometilbenzo-[b]tiofeno, Ejemplo 2a, 196. G (2.28 moles, 0.55 eq) de piperazina, 4.0 L de NMP y 570 mL de xileno. Caliente la solución y manténgala a 170-180°C durante 4 horas, momento en el cual la reacción está aprox. 98% completa según lo determinado mediante ensayo de cromatografía líquida de alta presión. Enfríe la solución castaña a 168°C y luego añada 1.605 kg (18.63 moles, 4.5 eq)de piperazina (temp -> 109°C) siguiendo con 1.575 kg (28.28 moles, 2.0 eq)de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (observe exotermo, 109 ->130°C). Conecte un colector Dean Stark al condensador y caliente la reacción para recolectar un azeotropo. Retire un total de 410 mL de un destilado acuoso, permitiendo que la temperatura del recipiente aumente de 145 a 165°C. Controle el desarrollo de la reacción mediante ensayos de GC/MS y cromatografía líquida de alta presión. Después de 14 horas a aprox. 165°C (>99% de conversión según ensayos de cromatografía líquida de alta presión y GC/MS), enfríe la reacción a 30-35°C, y luego amortigue en un extractor que contiene 5 kg de hielo, 12 Lt de agua y 8.5 Lt de tolueno. Separe las fases, lave el extracto orgánico con 11 Lt de 0.5N NaOH, 2 Lt de NaCl acuoso saturado, y luego extraiga con 8 Lt de 1N HCl. Diluya el extracto acuoso ácido con 1 kg de hielo, y basifique a un pH de 11.2 añadiendo 624 g de 50% NaOH. Extraiga la mezcla resultante con 9.5 Lt de tolueno. Lave el extracto de tolueno con 2 Lt de NaCl acuoso saturado, seque (Na_2SO_4) y filtre. Cargue el filtrado en una botella de fondo redondo de 3 cuellos y 22 Lt

(N_2, agitación mecánica, sonda de control de temperatura) y añada un total de 3.7 Lt de 1N HCl etéreo a 20-27°C de tal manera que la mezcla sea positiva al papel indicador Congo Red. Durante la adición de HCl añada un total de 2.5 Lt de tolueno para mejorar la agitación del lodo líquido resultante. Agite a temperatura ambiente durante 40 minutos, filtre el lodo y lave con 4.5 Lt de tolueno. Luego de secar al aire, se obtiene 1.165 kg (rendimiento 87%) de hidrocloruro de 3-piperazinil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno como un sólido color rosado-beige claro, 99.1% puro según ensayo de GC/MS.

Ejemplo 3



3a: éster monometílico de ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

Se suspende éster monometílico de ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (59.8 g, 0.378 mol) en 0.1N amortiguador de fosfato (1.5 Lt, pH=7) añada esterasa de hígado de cerdo (2.25 mL, 7500 unidades), y controle el consumo de NaOH con un medidor de pH para monitorear la reacción. Después de 3 horas el consumo de 189 mL de 2N NaOH indica la hidrólisis completa del diéster al éster monometílico. Se acidifica la solución clara añadiendo 5N HCl a pH=1. Separe la enzima añadiendo diclormetano (500 mL) y tierra diatomácea (25 g). Agite durante 5 minutos y luego filtre la mezcla. Sature el filtrado con NaCl y extraiga con etilo acetato (5 veces). Combine los extractos, seque (Na_2SO_4) y evapore para obtener 50.8 g (93%) de sólido, mp 46-47°C, m/z=145 $(M+H)^+$.

3b: éster monometílico de ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

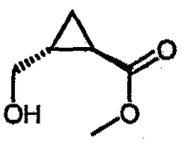
Añada éster monometílico de ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-

dicarboxílico, Ejemplo 3a, (19.46 g) en acetona a quinina (43.8 g) en una porción. Caliente la reacción a reflujo y luego añada metilciclohexano (159 mL). Luego de cristalización (5 veces) de acetona/metilciclohexano, recolecte 6.2 g de la sal diastereomérica (α_D:+174, c:7.3 $CHCl_3$)

3c: éster monometílico de ácido (R,R)-(-)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

Concentre el filtrado del Ejemplo 3b y trate el residuo con solución 1N $KHSO_4$ para producir 12.0 g del enantiómero (R,R) crudo. Disuelva este material en acetona y añada 1 equivalente de quinidina en una porción. Caliente la reacción a reflujo y luego añada metilciclohexano. Luego de cristalización durante la noche, recolecte 10.3 g de la sal diasteromérica (α_D:-235, c:8.5 $CHCl_3$)

Ejemplo 4



4a: éster metílico de ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropano-carboxílico

Mediante un embudo de goteo añada lentamente complejo de sulfuro de metil-borano (177 mL, 0.354 mol) a una solución en agitación de éster monometílico de ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3a)(25.5 g, 0.177 mol), trimetilo borato (60.3 mL, 0.531 mol) y tetrahidrofurano (150 mL) a 0°C. Después de completar la adición permita que la reacción llegue a la temperatura ambiente y agite durante 2 horas más. Vierta la mezcla de reacción en una solución en agitación de 50% solución acuosa de cloruro de sodio (1.5 L) y HCl concentrado (10 mL). Extraigala mezcla con etilo acetato (EtOAc)(tres veces), combine los extractos, seque (Na_2SO_4) y concentre el solvente para obtener un aceite incoloro: 22.6 g.

4b: éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-hidroximetil-ciclopropano-carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 4a y substituya allí el éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3) para obtener el compuesto título, α_D:+54, c:1.5 $CHCl_3$ (Tetrahedron Aymmetry Vol 6, No.3, pp 683-684, 1995)

4c: éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-hidroximetil-ciclopropano-carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 4a y substituya allí el éster monometílico del ácido (S,S)-(+)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 3) para obtener el compuesto título, (α_D:-78.6, c:4.3 $CHCl_3$)

Ejemplo 5

5a: éster metílico de ácido trans-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico

Añada gota a gota trietilamina (7,74 mL, 56 mmol) y 4-dimetil-aminopiridina (0.013 g, 0,106 mmol) en diclorometano (30 mL) a una solución agitada de éster metílico de ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 4a)(2.4 g, 18.64 mmol), a 0-5°C. Luego de 0.5 horas vierta la mezcla de reacción en agua y extraiga la mezcla con diclorometano (3 veces). Lave los extractos combinados con 1N $KHSO_4$, seque (Na_2SO_4) y concentre para obtener 4.29 g de un aceite amarilloo pálido que se solidifica al ser almacena a 0°C, m/z=209 $(+H)^+$

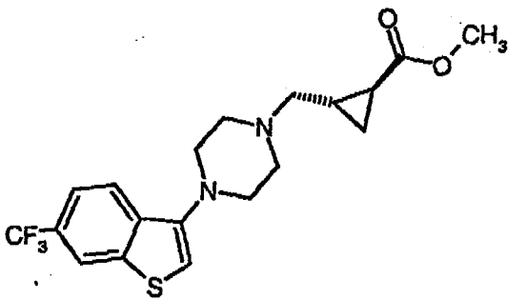
5b: éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-metanosulfonil-oximetil-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 5a y substituya allí el éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-hidroximetil-ciclopropano-carboxílico (Ejemplo 4b) para obtener el compuesto título (α_D:+75, c:4.7 $CHCl_3$)

5c: éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-metanosulfonil-oximetil-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 5a y substituya allí el éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 4c) para obtener el compuesto título (α_D:-74.4, c:5.9 $CHCl_3$).

Ejemplo 6



6a: éster metílico de ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Caliente a reflujo durante 16 horas una mezcla de 1-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina, la base libre del Ejemplo 2b, (23.0 g, 71.3 mmol), éster metílico de ácido trans-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico(Ejemplo 5a)(15.3 g, 73.5 mmol) y trietilamina (40 mL, 288 mmol) en acetonitrilo (600 mL). Concentre la mezcla de reacción bajo presión reducida y diluya el aceite resultante con EtOAc (30 mL). Retire mediante filtrado el precipitado resultante (piperazina de partida que no ha reaccionado) y purifique el filtrado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (EtOAc/heptano/MeOH/trietilamina 20:20:1). La concentración de las fracciones apropiadas da 18.0 g de aceite incoloro, m/z=413 $(M+H)^+$.

6b: éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

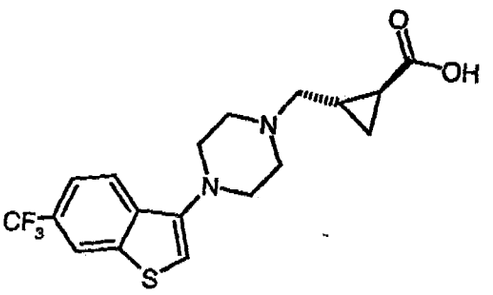
Siga el procedimiento del Ejemplo 6a y substituya allí el éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-metanosulfoniloximetil-

ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5b) para obtener el compuesto título (α_D:+48, c:2.8 EtOH).

6c: éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 5 y substituya allí el éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 5c, para obtener el compuesto título (α_D:-49.3, c:3.5 $CHCl_3$).

Ejemplo 7



7a: ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico

Añada solución de 5N NaOH (425 mL, 226 mmol) a una solución de éster metílico de ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo-[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico, Ejemplo 6a, (18.0 g, 45.1 mmol) en dixano/metanol (400 mL, 3:1) y caliente la reacción a 60°C durante 6 horas. Retire selectivamente la mayor parte de metanol y cidifique la solución restante de dioxano hasta un pH 5-6 con 2N ácido acético. Recolecte el compuesto deseado, que se precipita de la solución, para obtener 14.08 g (81%) de cristales incoloros, m/z=385 $(M+H)^+$.

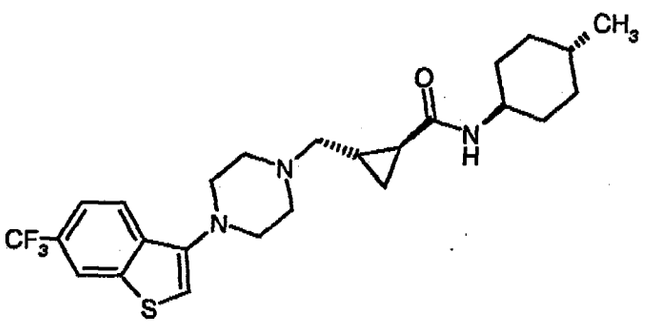
7b: ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 7a y substituya allí el éster metílico de ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 6b) para obtener el compuesto título (α_D:+55, c:1.05 EtOH).

7c: ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 7a y substituya allí el éster metílico de ácido (R,R)-(-)-2-metanosulfonil-oximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5c) para obtener el compuesto título (α_D:-40.5, c:0.79 $CHCl_3$).

Ejemplo 8



8a: trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Agite una solución de ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 7a)(1.99 g, 5.0 mmol) y O-[(etoxicarbonilo)-cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio-tetrafluoroborato (TOTU, 2.05 g, 6.3 mmol) en DMF (50 mL) a 20°C durante 0.5 horas. Añada N-metilmorfolino (0.58 mL, 5.3 mmol) y después añada trans-4-metilciclohexilamina (1.13 g, 10 mmol) y agite la reacción durante 5 horas. Concentre la reacción bajo presión reducida para obtener un aceite. Purifique mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice

(EtOAc/heptano/metanol/trietilamina, 20:20:1:1) para obtener 1.86, (76%) de cristales incoloros LC/MS, m/z=480 $(M+H)^+$.

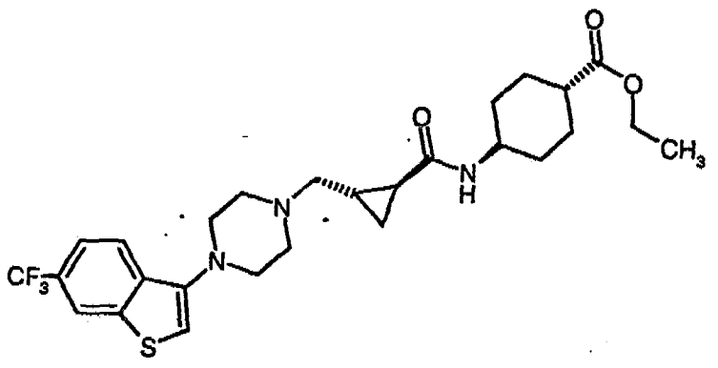
8b: trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 8a y substituya allí el ácido (S,S)-(+)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico (Ejemplo 7b) para obtener el compuesto título, LC/MS, m/z=480 $(M+H)^+$.

8c: trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 8a y substituya allí el ácido (R,R)-(-)-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-carboxílico (Ejemplo 7c) para obtener el compuesto título LC/MS, m/z=480 $(M+H)^+$.

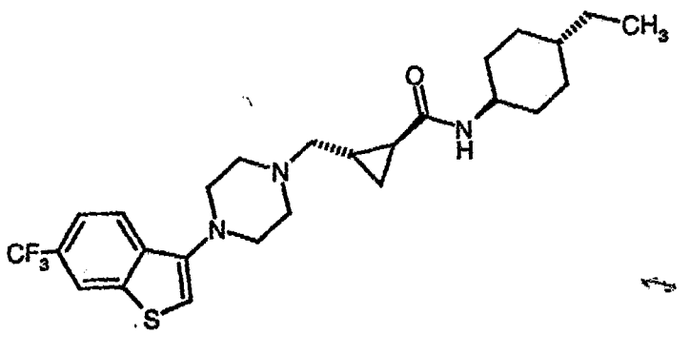
Ejemplo 9



Ester etílico de ácido trans-4-({[2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarbonil}-amino)-trans-ciclohexanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 8a y substituya allí el éster etílico de ácido trans-4-amino-ciclohexano carboxílico (J.Med.Chem.(1971), 14(7),600-614) por trans-4-metilciclohexilamina para obtener el compuesto título LC/MS, m/z=538 $(M+H)^+$.

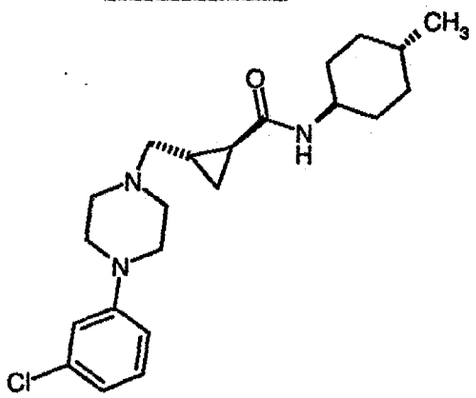
Ejemplo 10



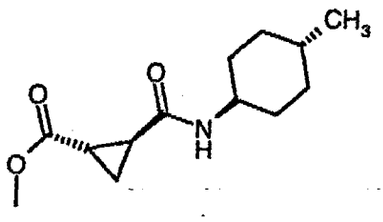
Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 8a y substituya allí la trans-etilciclohexilamina por trans-4-metilciclohexilamina para obtener el compuesto título LC/MS, m/z=494 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11



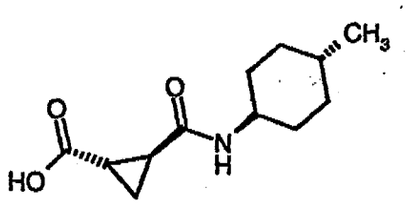
Trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico



11a: éster metílico de ácido trans-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

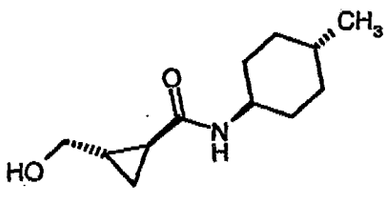
Agite una solución de éster monometílico de ácido trans-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (Eejemplo 3a) (3.0 g, 20.8 mmol) y TOTU (8.5 g, 26 mmol) en DMF (300 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego de lo cual añada N-metilmorfolino (2.4 mL, 22.9 mmol) y trans-4-metilciclohexil-

amina (3.06 g, 27.0 mmol). Luego de 3 horas retire el solvente y disuelva el residuo en H_2O/EtOAc. Extraiga la capa acuosa 3 veces más con EtOAc y combine los extractos. Lave el extracto con solución de $NaHCO_3$ saturada, salmuera y seque mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 4.76 g (95%) de cristales incoloros m/z=240 $(M+H)^+$.



11b: ácido trans-2-(4-metilciclohexilcarbamoil)-ciclopropano-carboxílico

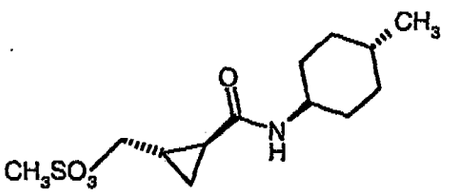
Agite una solución de éster monometílico de ácido trans-2-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 11a)(4.5 g, 19.8 mmol), 5N NaOH (40 mL)y MeOH/dioxano durante la noche. Concentre la mezcla de reacción al vacío, enfríe la solución resultante y acidifique a pH 5. Recolecte el precipitado, lávelo (H_2O) y séquelo al vacío a 40°C para obtener 3.7 g (87%) de sólido



11c: trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-hidroxi-metil-ciclopropanocarboxílico

Agite bajo argón a 0°C una solución de ácido trans-2-(4-metilciclohexilcarbamoil)-ciclopropano-carboxílico (Ejemplo 11 b)(3.69 g, 16.4 mmol), trimetilo borato (5.6 mL, 50 mmol), y añada lentamente complejo de 2N borano dimetilsulfuro en THF

(16.4 mL, 32.8 mmol). Continúe agitando la reacción a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Vierta cuidadosamente la mezcla de reacción en H_2O con hielo y acidifique con 2N HCl. Extraiga la mezcla con EtOAc (3 veces), lave con salmuera, seque sobre $MgSO_4$ y concentre para obtener 2.85 g (83%) de producto sólido.



11d: éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetilíco de ácido metano sulfónico

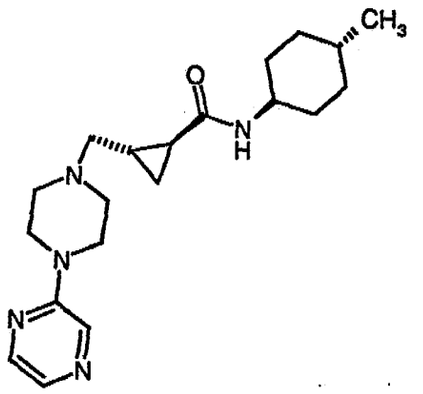
A una solución en agitación a -20°C de trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 11c)(2.85 g, 13.5 mmol), trietilamina (3.74 mL, 27. Mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0.1 g, 0.82 mmol) en diclorometano añada gota a gota una solución de ácido metanosulfónico (1.50 mL, 20.3 mmol) en DCM (10 mL). Cuando la reacción esté completa, vierta la mezcla en agua-hielo y extraiga la mezcla con DCM. Combine los extractos, lave con 0.1N KHSO4 y salmuera, seque sobre $MgSO_4$ y concentre al vacío. Trate el residuo con una mezcla de isopropanol/heptano y recolecte el precipitado mediante filtración para obtener 2.91 g (74%) de sólido m/z=290 $(M+H)^+$.

11e: trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Refluje una solución de éster 2-(trans-4-metil-ciclohexil-carbamoil)-trans-ciclopropilmetilíco de ácido metano sulfónico Ejemplo 11d)(30.0 mg, 0.1 mmol), hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina (29.0 mg, 0.13 mmol), trietilamina (0.05 mL,

0.4 mmol) en acetonitrilo durante 15 horas. Concentre la mezcla de reacción al vacío y cromatografié el residuo sobre gel de sílice para obtener 11.3 mg (28%) de sólido, LC/MS, m/z=390 $(M+H)^+$.

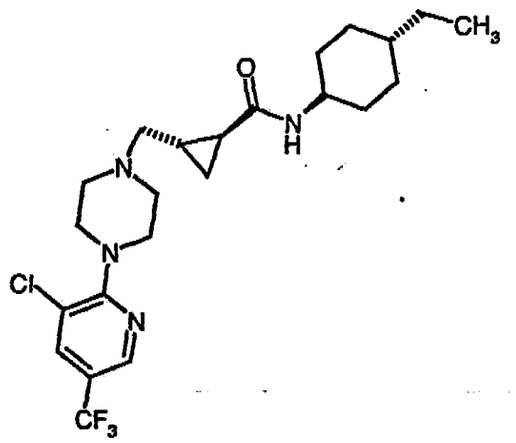
Ejemplo 12



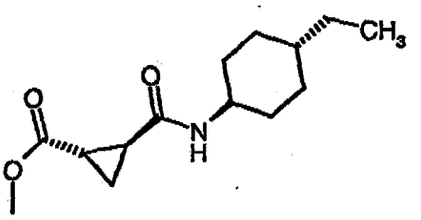
trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(pirazin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el hidrocloruro de 1-(pirazin-2-il)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto título LC/MS, m/z=358 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

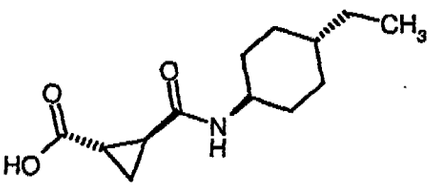


Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico



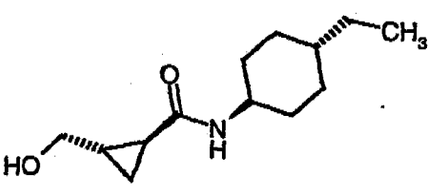
13a: éster metílico de ácido trans-2-(4-etil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11a y substituya allí trans-(4-etilciclohexilamina) por trans-(4-metilciclohexilamina) para obtener el compuesto título m/z=254 $(M+H)^+$.



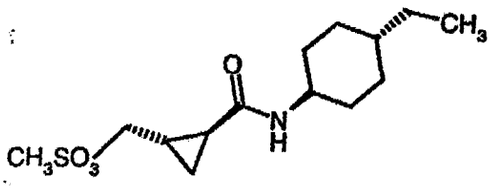
13b: ácido trans-2-(trans-2-etilciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11b y substituya allí el éster metílico de ácido trans-2-(4-etil-ciclohexilcarba-moil)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 13a) por trans-2-(4-metil-ciclohexilcarba Siga el procedimiento del Ejemplo 11c y substituya allí el moil)-ciclopropanocarboxílico para obtener el compuesto título



13c: trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-hidroxi-metil-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11c y substituya allí el ácido trans-2-(4-etil-ciclohexilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 13b) por ácido trans-2-(4-metil-ciclohexil-carbamoil)-ciclopropanocarboxílico para obtener el compuesto título.



13d: éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclo-propilmetílico de ácido metano sulfónico

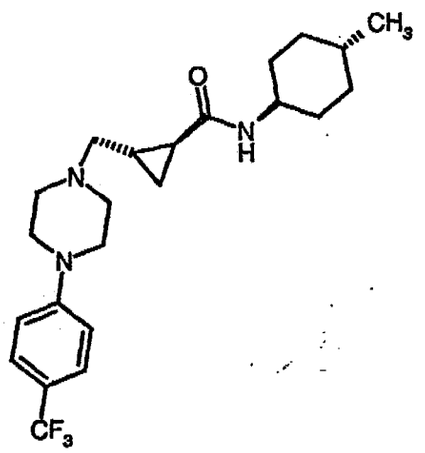
Siga el procedimiento del Ejemplo 11d y substituya allí la trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-hidroxi-metil-ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 13c, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico para obtener el compuesto título m/z=304 $(M+H)^+$.

13e: trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclo-propilmetílico de ácido metano sulfónico (Ejemplo 13d) por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina por hidrocloruro de 1-

(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto título LC/MS m/z=473 $(M+H)^+$.

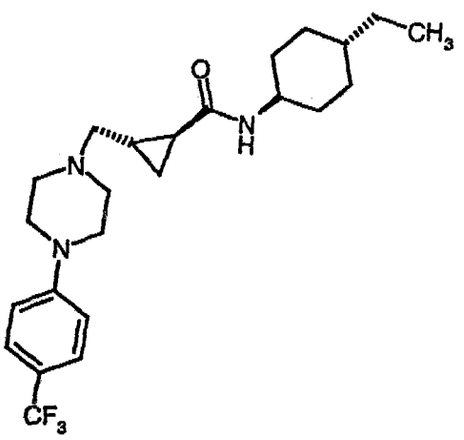
Ejemplo 14



Trans-(4-metilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el hidrocloruro de 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto título MS, m/z=424 $(M+H)^+$, 85.2% puro según ensayo de cromatografía líquida de alta presión.

Ejemplo 15

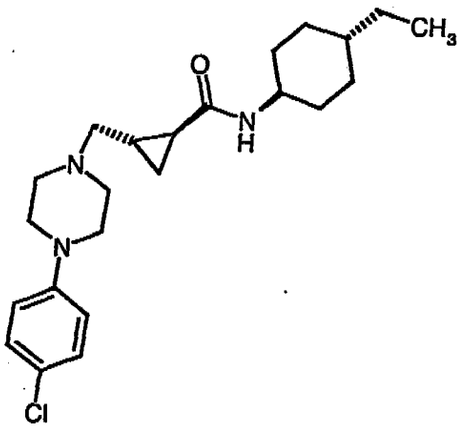


Amida trans-(4-etilciclohexil) de ácido trans-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)pierazin-1-ilmetil]ciclopropano carboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclo-

propilmetílico de ácido metano sulfónico (Ejemplo 13d) por el éster 2-(trans-4-mtil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropil-metílico de ácido metano sulfónico e hidrocloruro de 4-(4-trifluorometil-fenil)piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto título MS, m/z=438 $(M+H)^+$, 78.5% puro según ensayo de cromatografía líquida de alta presión.

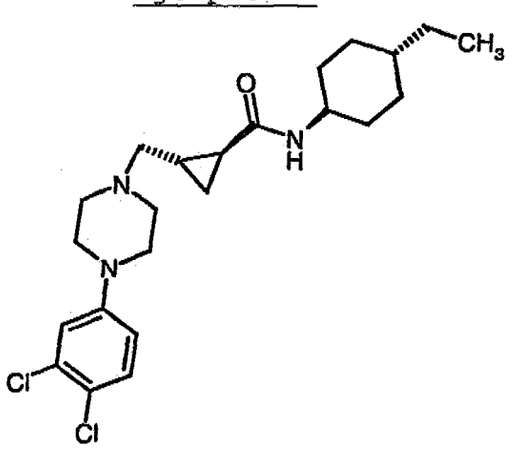
Ejemplo 16



Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(4-clorofenil)-pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(4-clorofenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto LC/MS, m/z=404 $(M+H)^+$.

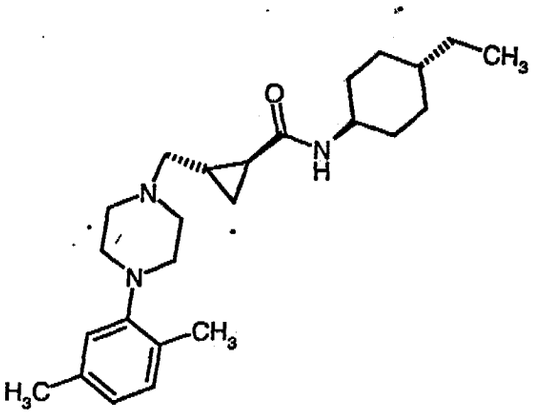
Ejemplo 17



Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(3,4-diclorofenil)-pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(3,4-clorofenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto LC/MS, m/z=438 $(M+H)^+$.

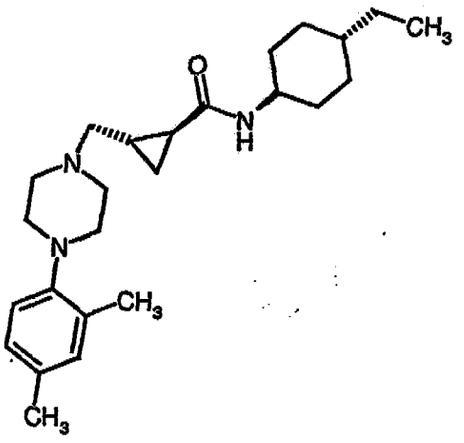
Ejemplo 18



Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(2,5-dimetilfenil)-pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(2,5-dimetilfenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el copuesto LC/MS, m/z=398 $(M+H)^+$.

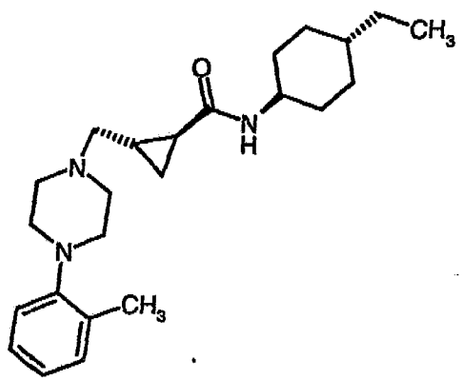
Ejemplo 19



Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(2,5-dimetilfenil)-pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(2,5-dimetilfenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto LC/MS, m/z=398 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

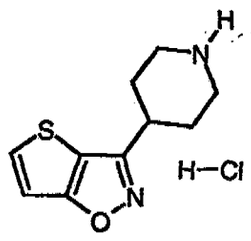


Trans-(4-etilciclohexil)-amida de ácido trans-2-[4-(2-metilfenil)-pierazin-1-ilmetil]ciclopropanocarboxílico

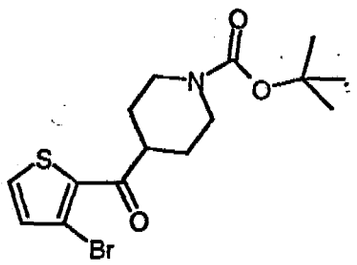
Siga el procedimiento del Ejemplo 11e y substituya allí el éster 2-(trans-4-etil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico de ácido metano sulfónico, Ejemplo 13d, por éster 2-

(trans-4-metil-ciclohexilcarbamoil)-trans-ciclopropilmetílico e hidrocloruro de 4-(2-metilfenil)-piperazina por hidrocloruro de 1-(3-cloro-fenil)-piperazina para obtener el compuesto LC/MS, m/z=384 $(M+H)^+$.

Ejemplo 21



Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-tienol[2,3-d]isoxazol

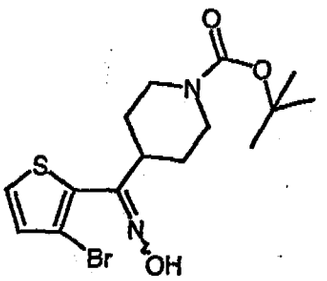


21a: éster terc-butílico de ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico

Agite bajo nitrógeno una solución de 3-bromotiofeno (21.0 mL, 0.224 mol) en tetrahidrofurano (1 Lt) a -78°C y añada2.0 M solución de litio disopropilamida en heptano/tetrahidrofurano/etilbenzeno (112 mL, 0.224 mol) durante 45 minutos. Gota a gota a lo largo de 2 horas añada una solución de éster 1,1-dimetiletílico de ácido 4-(N-metoxi-N-metilcarboxamido)-1-piperidenocarboxílico (preparado según la patente de los E.U. 5,134,139) (79.4 g, 0.291 mol) en tetrahidrofurano (800 mL). Agite durante 2 horas, añada un solución de cloruro de amonio saturada y agite adicionalmente durante 0.5 horas. Filtre el sólido resultante y vierta el filtrado en agua (800 mL). Extraiga la mezcla acuosa con éter y concentre para obtener un

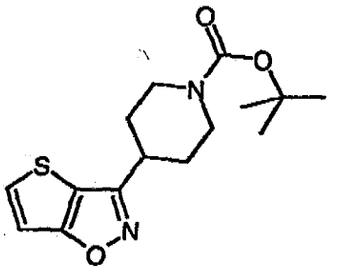
119
849

líquido oscuro. Vierta el líquido en agua (400 mL), añada NaCl y extraiga la mezcla acuosa con agua. Lave el extracto con agua y salmuera y seque sobre Na_2SO_4. Filtre y concentre para obtener el producto crudo. Cromatografié el producto sobre gel de sílice (pet. Éter/éter, 4:1) para obtener 41,5 g (50%) de sólido blanco.



21b: éster terc-butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico

Agite una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(3-bromo-tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 21a)(41.5 g, 0.11 mol), hidrocloruro de hidroxilamina (15.4 g, 0.23 mol) y piridina (190 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Vierta la reacción en agua (500 mL) y extraiga con diclorometano (3 veces). Lave (2 veces) los extractos combinados con solución de $CUSO_4$ saturada, seque ($MgSO_4$) y concentre para obtener un sólido verde. Disuelva el sólido en tolueno (175 mL) y déjelo en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Recolecte los cristales resultantes que se forman y lave con tolueno (60 mL). Concentre el filtrado y nuevamente disuelva el residuo en tolueno y proceda a recolectar los cristales adicionales para obtener una producción total de 25 g (58%) del compuesto título como sólido verde claro.



21c: éster terc-butílico de ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidina-1-carboxílico

A una solución en agitación de éster terc-butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)hi-droxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 21b)(25 g, 64.2 mmol) en 2-metoxietanol (200 mL) añada una solución de hidróxido de potasio (7.2 g, 128.4 mmol) en agua (20 mL). Caliente la reacción a 60°C y luego añada polvo de cobre (1.25 g). Agite a 60-70°C durante 6 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. Vierta la mezcla de reacción en agua (500 mL) y extraiga con EtOAc (3 veces). Concentre para obtener un residuo oscuro y purifique mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (heptano/EtOAc, 4:1) para proporcionar 9.8 g de un sólido blanco.

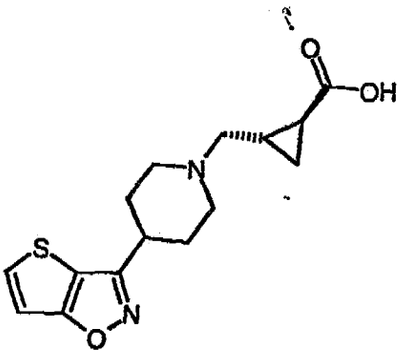
21d: hidrocloruro de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol

Añada HCl etéreo (10 mL) a éster terc-butílico de ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 21c) (1.0 g, 3.2 mmol) y luego metanol (1 mL) para lograr una solución. Deje reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces recolecte 0.34 g de sólido blanco, mp 240-241°C. Del filtrado recolecte 0.25 g adicionales de sólido blanco, mp 263-265°C. Ambas muestras: MS, m/z=209 $(M+H)^+$.

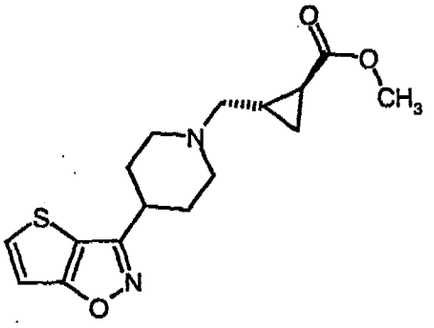
Análisis (muestra mp 263-265°C)

Cálc. Para: $C_{10}H_{12}N_2OS \cdot HCl$:	49.08%C	5.35%H	11.45%N
Encontrado:	49.03%C	5.29%H	11.25%N

Ejemplo 22



Éster metílico de ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxílico



22a: éster metílico de ácido trans-2-[4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)ciclopropanocarboxílico

Refluje una solución de trifluoroacetado de 3-piperidinil-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol, (sal de ácido trifluoroacético del Ejemplo 21d)(6.0 g, 18.6 mmol), éster metílico de ácido trans-2-metanosulfoniloximetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 5a)(3.99 g, 19.2 mmol) y trietilamina (7.6 g, 75 mmol) en acetonitrilo (100 mL) durante 15 horas. Concentre y purifique el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/EtOAc/dietilamina, 8:2:1). Purifique adicionalmente otra cromatografía diclorometano/MeOH (95:5) para obtener 1.4 g (24%) de producto, MS, m/z=321 $(M+H)^+$.

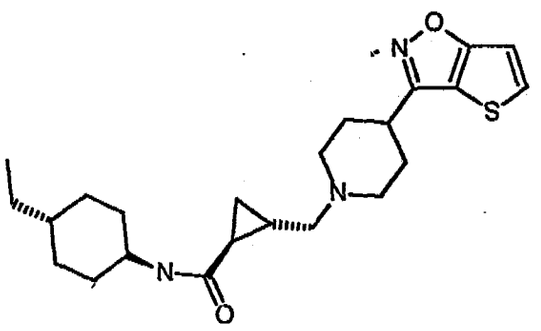
22b: éster metílico de ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)ciclopropanocarboxílico

Añada 5N NaOH (4.4 mL, 21.9 mmol) a una solución de éster metílico de ácido trans-2-[4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)ciclopropanocarboxílico, Ejemplo 22a, /1,4 g, 4.37 mmol) en dioxano/metanol (24 mL, 3:1) y caliente hasta

60°C durante 3 horas. Concentre la reacción y trate el residuo con ácido acético. Luego de 36 horas diluya la solución de ácido acético con diclorometano y lave la fase orgánica con HCl acuoso al 5%, agua y salmuera. Seque la fase orgánica y concentre para obtener un aceite amarillo. Evacúe el aceite bajo vacío elevado y 60°C durante 20 horas para obtener 0.191 g de aceite.

Trate los lavados acuosos con NaCl y recolecte 1.0 g adicional del producto como sólido. MS, m/z 307 $(M+H)^+$.

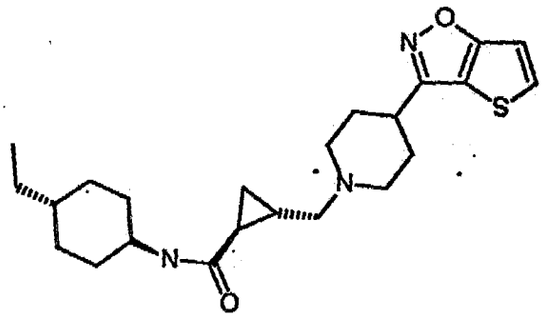
Ejemplo 23



Trans-(4-etil-ciclohexil)-amida de ácido racémico-trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-ilpiperidin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

Añada TOTU (415 mg, 1.06 mmol) a una solución de éster metílico de ácido trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 22b)(300 mg, 1.0 mmol) en dimetilformamida (aprox. 10 mL) y agite la reacción a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Añada N-metilmorfolino (107 mg, 1.26 mmol) y 4-etilciclohexilamina (254 mg, 2.0 mmol) y agite durante 6 horas. Añada equivalentes adicionales de N-metilmorfolino y TOTU y continúe agitando durante la noche. Concentre la reacción y purifique el residuo mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (diclorometano/MeOH, gradiente 0-30%) para obtener 270 mg (65%), LC/MS, m/Z=416 $(M+H)^+$.

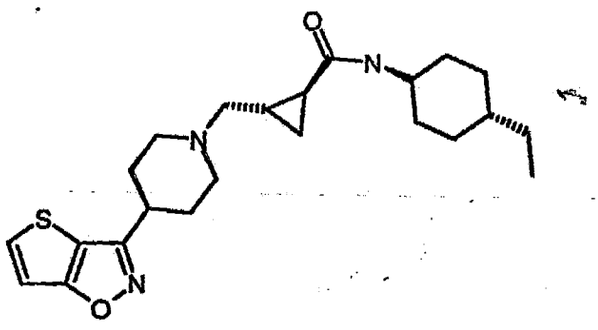
Ejemplo 24



Trans-(4-etil-ciclohexil)-amida de ácido quiral-trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-ilpiperidin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

Disuelva Trans-(4-etil-ciclohexil)-amida de ácido racémico-trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-ilpiperidin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 23) (14 mg) en heptano/metanol (1.5 mL, aprox. 1:1) y haga 20 inyecciones separadas de 50 µL cada una a un aparato preparativo de cromatografía líquida de alta presión (Chiralpak AD 10µ 250x4.6 mm, heptano/etanol, 85:15). Recolecte y combine las fracciones que eluyen a t_R= 14.2 minutos para obtener 3.0 mg de enantiómero con exceso enantiomérico >99%.

Ejemplo 25

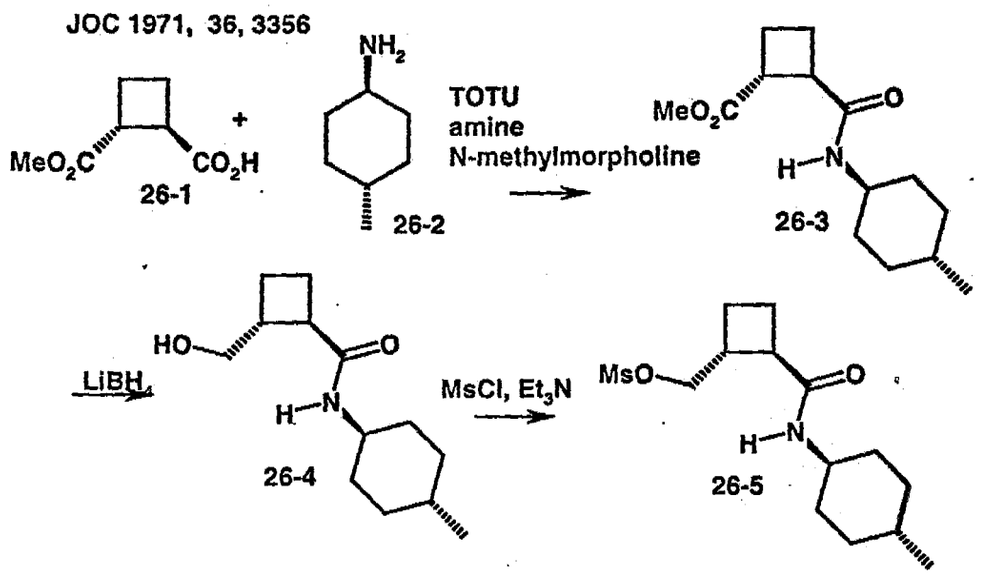


Trans-(4-etil-ciclohexil)-amida de ácido quiral-trans-2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-ilpiperidin-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

Siga el procedimiento del Ejemplo 24 pero recolecte y combine las fracciones que eluyen a t_R=23.6 minutos para obtener 6.0

mg de enantiómero con quiralidad opuesta y exceso enantiomérico >99%.

Ejemplo 26



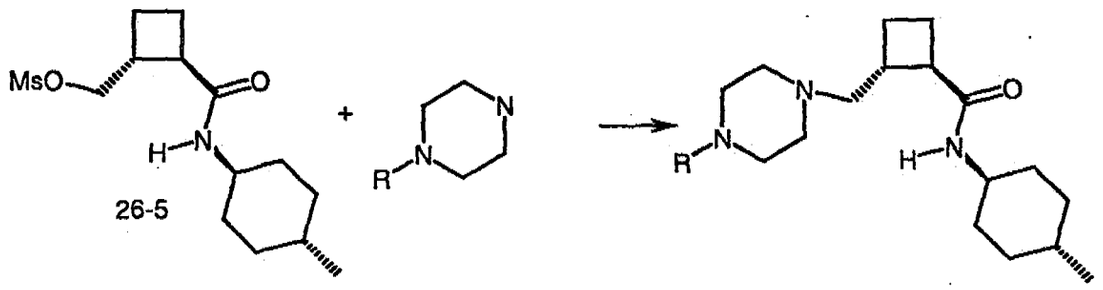
El ácido ciclobutanocarboxílico (26-1)(1.43 g, 9.05 mmol) y TOTU (3.7 g, 9.5 mmol) se combinaron en 90 mL de DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se añadieron N-metilmorfolino (0.96 g, 9.5 mmol) y la amina (26-2)(1.53 g, 13.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con etilo acetato y la fase orgánica se lavó secuencialmente con solución de bicarbonato de sodio saturada (3X), solución de HCl al 10% y salmuera (2X), luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en etilo acetato y la mezcla fue filtrada. La concentración del filtrado proporcionó 1.5 g del producto (26-3).

Se añadió gota a gota litio borohidruro (93 mL, 5.93 mmol, 2M en tHF) a una solución del éster (26-3)(1.5 g, 5.93 mmol) en 20 mL de THF a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y después se le añadió cuidadosamente agua. El producto se extrajo en etilo acetato y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y sal, se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 1.1 g de producto. La cromatografía sobre gel de sílice (40 g columna Biotage) eluyendo con etilo acetato y diclorometano dio 618 mg del alcohol (26-4).

Se añadió gota a gota metanosulfonilo cloruro (0.276 g, 2.41 mmol) a una solución del alcohol (26-4)(0.493 g, 2.19 mmol) y trietilamina (0.332 g, 3.29 mmol) en 11 mL de dicloro metano a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera y luego se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 627 mg del producto (26-5).

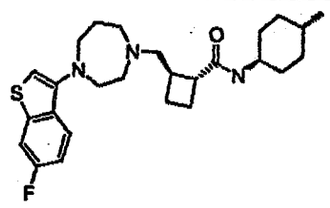
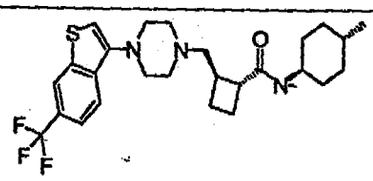
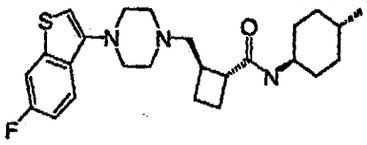
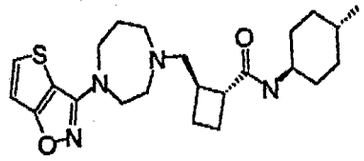
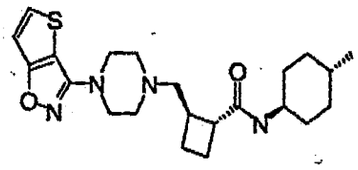
Esquema 5



En el Esquema V, R es como se definió anteriormente. Por ejemplo, el mesilato (26-5)(75 mg, 0.025 mmol), carbonato de potasio (52 mg, 0.038 mmol) y la amina (Ejemplo 2)(72 mg, 0.025 mmol) en 2 mL de aceto nitrolo se calentaron a 80°C en bloque de reacción JKEM durante 20 horas. La mezcla se enfrío a temperatura ambiente, se diluyó con 6 mL de diclorometano y se añadieron 400 mg de resina de isocianato apoyada en polímero (Argonaut Technologies, carga de resina 1.49 mmol/gramo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se depositó sobre una columna Varian de intenso intercambio de cationes (SCX) de 2g. La resina se lavo dos veces con 4 mL de etilo acetato y tres veces con 4 mL de diclorometano. La columna se lavó adicionalmente con 15 mL de

etilo acetato. A continuación el producto se eluyó usando una mezcla 4:1 de 2% trietilamina en etilo acetato y metano. Los productos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/etilo acetato. La concentración de las fracciones que contenían producto proporciono 67 mg de producto.

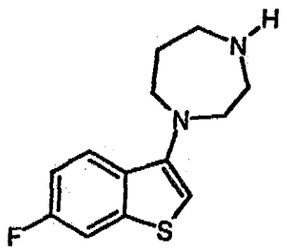
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método.

Compound	CPD #
	829997
	829998
	829999
	830000
	829996

Characterizing data for the compounds is as follows:

CPD #	MOL WT	Amt obt	yield	basepeak	R.T. (min.)	MS% area
829997	457.65	0.051	45	458.3	1.6	100
829998	493.63	0.067	54	494..3	1.64	100
829999	443.63	0.062	56	444.3	1.57	100
830000	430.61	0.040	37	431.3	1.44	100
829996	416.59	0.052	50	417.3	1.43	100

Ejemplo 27



1-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan

27a: ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

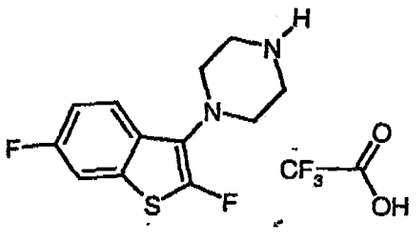
A 50°C añada en 2-3 minutos a una solución en agitación de 2-carbametoxi-3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno (preparada según la patente E.U. 5,143,923) (90.1. g, 0.4 mol) en H_2O (450 mL) una solución 50% acuosa de NaOH (64 g, 0.8 mol). Caliente la reacción a 70-73°C y continue agitando durante 3 horas. Isopropanol 10% acuoso (45 mL) y ponga a reflujo. Retire el isopropanol bajo N_2 y añada H_2O (300 mL). Enfríe la mezcla de reacción a 7-10°C y añada HCl concentrado (80 mL). Añada H_2O (650 mL), enfríe a 5-7°C, filtre el sólido resultante y lave el filtrado con H_2O (2x150 mL). Seque el sólido al vacío a 35°C para obtener 80.6 g (94.7%) de sólido, mp 160-163°C, TLC sobre gel de sílice (diclorometanol/metanol, 3:1), R_f=0.69.

27b: 1-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-[1,4]diazepan

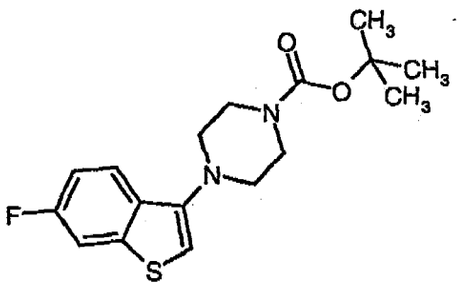
Caliente una solución de ácido 3-amino-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5.0 g, 24 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) a 100 °C durante 2 horas y luego introduzca una columna de nitrógeno para enfriar la solución a temperatura ambiente. Añada homopiperazina (9.5 g, 95 mmol) y monohidrato de ácido p-tolueno-sulfónico (9.0 g, 47 mmol) y caliente la mezcla a 145°C durante 4 horas. Después de este tiempo enfríe la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluya con etilo acetato (30 mL) y lave con salmuera (3x15mL). Separe la capa orgánica y seque sobre $MgSO_4$. Evapore el sol-

vente y purifique el producto crudo mediante cromatografía de columan (SiO_2, 100 g CH_2Cl_2/MeOH 9:2, luego CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 9:2:0.15) para obtener 3.9% (65%) de aceite amarillento LC(MS LiChrospher 5 µ, RP-18 250 mm
Gradiente CH_3CN/agua 20% - 100% (25 min), flujo: 1.5 mL/min
t_R= 10.74 min, m/z=250.3

Ejemplo 28



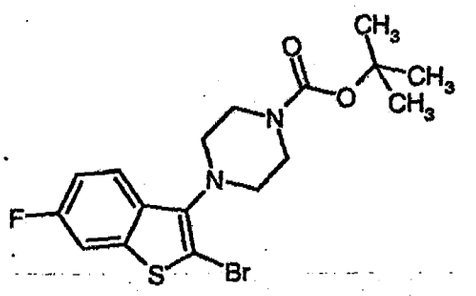
1-(2,6-difluoro-benzo[b]tien-3-il)-piperazina trifluoroacetato



28a: éster terc-butilico de ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico

Añada gota a gota a lo largo de 45 minutos una solución de di-terc-butil dicarbonato (5.15 g, 23.6 mmol) en $CHCl_3$ (15 mL) a una solución a -65°C de 1-(6-fluorobenzo[b]tiofen-3-il)-pipeazina (preparada según la patene E.U. 5,143,923)(2.8 g, 11.8 mmol), 4-(dimetil-amino)piridina (0.16 g, 1.3 mmol) y diisopropiletilamina (4.3 mL, 3.2 g, 24.8 mmol) en $CHCl_3$ (50 mL). Después de la adición completa, agite la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas y luego vierta la reacción en una mezcla de NaOH/EtOAc (150 mL/150 mL) 5% acuosa fría (5°C). Extraiga el producto en EtOAc, lave el extracto con H_20

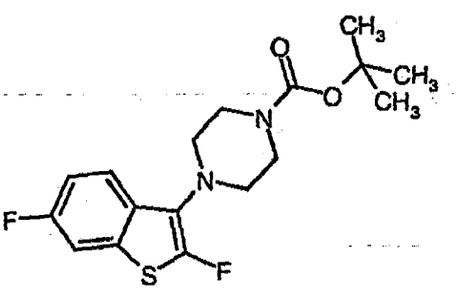
y salmuera y concentre para obtener un aceite rojo. Purifique el aceite crudo sobre gel de sílice (EtOAc) para obtener 3.6 g de aceite rojo, LC/MS m/z=337 $(M+H)^+$.



28b: éster terc-butílico de ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)piperazina-1-carboxílico

Añada N-bromosuccinimida a (0.59 g, 3.3 mmol) a una solución en agitación de éster terc-butilico de ácido 4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 28a) (1.0 g, 2.97 mmol) en $CHCl_3$ (32.8 mL) y refluje durante 30 minutos. Deje enfriar a temperatura ambiente y filtre. Evapore el solvente y purifique el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc(heptano, 9:1) para obtener 0.53 g (43%) de aceite, MS m/z=416 $(M+H)^+$.

En un procedimiento alternativo, añada N-bromosuccinimida (1.319 g, 6.62 mmol) a una solución en agitación de éster terc-butílico de ácido4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 46a)(2.226 g, 6.62 mmol) en CCl_4 y refluje durante 2 horas. Deje enfriar a temperatura ambiente y filtre. Evapore el solvente y purifique el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc(heptano, 9:1) para obtener 2.34 g (94%) de aceite.



28c: éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)piperazina-1-carboxílico

A una temperatura de -65°C agite bajo nitrógeno una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)piperazina-1-carboxílico (Ejemplo 28b)(15.59 g, 37.55 mmol) en THF anhidro (247 mL) y añada gota a gota n-bullitio en hexano (2.5M, 19.53 mL, 48.82 mmol). Agite durante 30 minutos y lüego añada gota a gota N-fluorobenzenosulfonamida (17.76 g, 56.33 mmol) disuelta en THF anhidro. Agite durante la noche a temperatura ambiente, enfríe la reacció a 0°C, añda solución de NaCl saturada y luego agua. Extraiga la mezcla con EtOAc (3x), combine los extractos y lávelos con agua y salmuera. Seque el extracto ($MgSO_4$) y concentre para obtener 11.0 g de aceite. Cromatografié el extracto sobre gel de sílice (éter/pet. éter, 9:1) y obtenga 6.28 g (52%) de aceite rojo, MS, m/z=354 $(M+H)^+$.

28d: 1-(2,6-difluoro-benzo[b]tien-3-il)-piperazina trifluoroacetato

Agite una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(2-bromo-6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)piperazina-1-carboxílico (ejemplo 28c)(250 mg, 0.70 mmol) en ácido trifluoroacético (2.2 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos Evapore el ácido trifluoroacético y trate el residuo con éter. Agite la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas y filtre el sólido blanco resultante para obtener 191 mg (56%) de la sal de trifluoroacetato, MS, m/z=255 $(M+H)^+$.

Ejemplos 29-31

En los Ejemplos 29-31 se hace referencia a las siguientes condiciones de cromatografía líquida de alta presión (HPLC):

Condición HPLC 1:

A) 95/95/0.1% agua/acetonitrilo/ácido fórmico,

B) 5/95/0.1% agua/acetonitrilo/ácido fórmico,

Columna YMC ODS-A 4x50 mm, velocidad de flujo: 2 mL/minuto. Las condiciones HPLC iniciales consistieron en 100% (A) fluyendo a 2 mL/minuto. Después de la inyección inicial se ejecutó un gradiente lineal de manera que a los 2 minutos las condiciones HPLC era 100% B. Estás condiciones se mantuvieron luego durante 3.4 minutos y entonces el sistema volvió a las condiciones inciiales y se equilibró para el análisis siguiente.

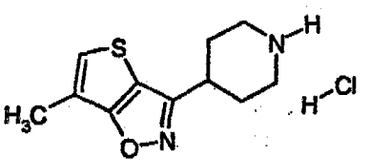
Condición HPLC II:

A) 95/95/0.1% agua/acetonitrilo/ácido fórmico,

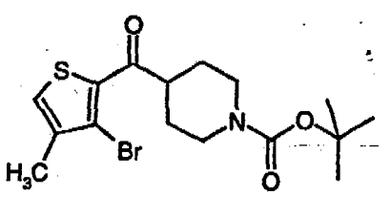
B) 5/95/0.1% agua/acetonitrilo/ácido fórmico,

Columna YMC ODS-A 2x50 mm, velocidad de flujo: 1 mL/minuto. Las condiciones HPLC iniciales consistieron en 100% (A) fluyendo a 0.1 mL/minuto. Después de la inyección inicial se ejecutó un gradiente lineal de manera que a los 2 minutos las condiciones HPLC era 100% B. Estás condiciones se mantuvieron luego durante 3.5 minutos y entonces el sistema volvió a las condiciones inciiales y se equilibró para el análisis siguiente.

Ejemplo 29



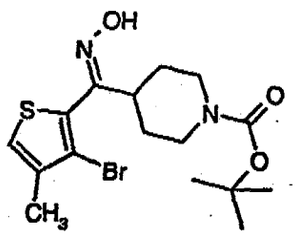
6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol hidrocloruro



29a: Preparación de éster terc-butílico de 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico:

En condiciones inertes, añada un solución 2.0 M (en tetrahidrofurano/n-heptano) de litio diisopropilamida (29.65 mmol, 14.83 mL, 1.05 equivalente) a una fría (-78°C) solución de 3-bromo-4-metiltiofeno (28.24 mmol, 5.00 g, 1.00 equivalente) en tetrahidrofurano seco (27.33 mL). Agite a -78°C durante 1 hora y añada gota a gota una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metil-carbamoilo)-piperidina-1-carboxílico (28.24 mmol, 7.69 g, 1.00 equivalentes). Amortigue la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (acuoso, 55 mL) y deje calentar a temperatura ambiente. Extraiga la mezcla de reacción con una mezcla de etilo acetato:éter dietílico (1:1, 3 veces 40 mL). Combine los extractos y seque sobre sulfato de magnesio, filtre y evapore. Purifique el residuo mediante cormatografía de columna usando una mezcla de n-heptano:etilo acetato (4:1) para producir un sólido cristalino amarillo (9.84 g).

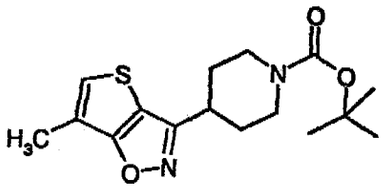
MS (Cl, metano) m/e 388 (MH^+), LC/MS (APCl), m/e 288 (M-100), tiempode retención 2 min. 43 seg. Condición I.



29b: Preparación de éster terc-butílico de 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico:

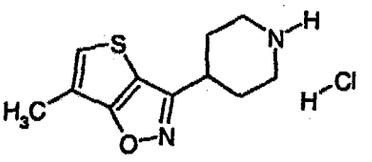
Añada hidrocloruro de hidróxido de amonio (50.68 mmol, 3.52 g, 2.00 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico de 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico (25.54 mol, 9.84 g, 1.00 equivalentes) en piridina (47.5 mL). Agite a temperatura ambiente du-

rante la noche y a 70°C durante 4 horas. Enfríe la mezcla de reacción con diclorometano (115 mL), filtre la capa orgánica, lave con agua (100 mL), seque sobre sulfato de magnesio, filtre y evapore. Recristalice el residuo resultante de tolueno para obtener un sólido blanco (484 g), LC/MS (APCl), m/e 403 (MH^+), tiempo de retención 2 min. 32 seg. Condición I.



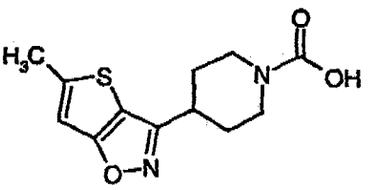
29c: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico:
Añada carbonato de cesio (3.72 mmol, 1.21 g, 1.50 equivalentes) a yoduro de cobre (0.25 mmol, 47 mg, 0.10 equivalentes) a una solucióna gitada de éster terc-butílico de 4-[1-(3-bromo-4-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (2.48 mmol, 1.00 g, 1.00 equivalentes) en 2-metoxi etanol (25 mL). Agite la mezcla resultante a temperatura ambiente surante la noche y filtre para eliminar el material onorgánico. Concentre el filtrado yhaga partición del aceite resultante entre etilo acetato (75 mL) y agua (25 mL). Extraiga la capa acuosa con etilo acetato (2 x 75 mL) y lave las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio saturado (acuoso, 25 mL), seque sobre sulfato de magnesio, filtre y evapore. Purifique el residuo mediante cromatografía de columna eluyendo con n-heptano:etilo acetato (4:1) para obtener un sólido blanco (588 g). MS (Cl, metano) m/e 323 (MH^+), LC/MS /ESI), m/e 345 (MNa^+), tiempo de retención 2.05 minutos, Condición II

29d: Prepración de hidrocloruro de 6-metil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol:

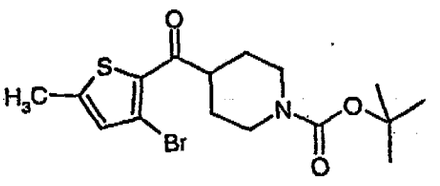


Agite una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(6-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (8.84 mmol, 2.85 g, 1.00 equivalentes) en ácido hidroclórico (48.75 mL, 1 M solución en éter dietílico) y metanol (2.00 mL) a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Filtre la suspensión, recolecte el sólido blanco y seque para obtener el producto deseado (659 mg). Deje que el licor madre se envejezca durante la noche, filtre, recolecte el sólido blanco y seque para obtener 1.252 g adicionales del producto deseado. LC/MS (ESI), m/e 223 (MH^+), tiempo de retención 1.14 minutos. Condición II

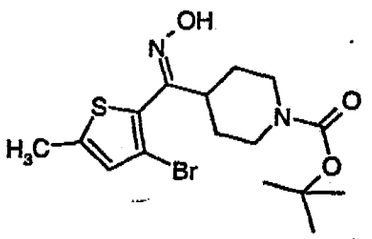
Ejemplo 30



Ácido 4-(5-metil-tieno[2,3]-isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico:

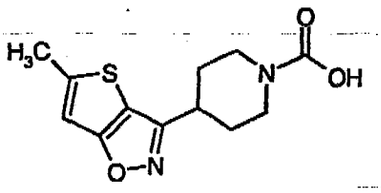


30a: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico: Se prepara esecialmente como en 29a excepto por cuanto se usa 2-bromo-5-metil tiofeno como material de partida. Además, se usan para la reacción 1.20 equivalentes de litio diisopropilamida y 1.24 equivalente de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico. Por consiguiente, el tiempo de la mezcla de reacción puede variar. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna usa un gradiente con una mezcla de etilo acetato:n-heptano (1:9) a etilo acetato:n-heptano (2:8) para producir un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 332 (M-56) y 388 (MH^+), tiempo de retención 2.15 minutos. Condición II.



30b: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico:

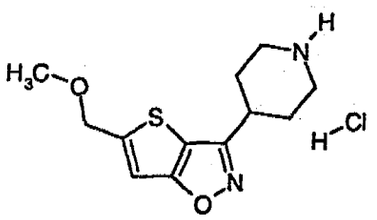
Se prepara esencialmente como 29 b excepto por cuanto se usa como material de partida éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-crboxílico y la mezcla de reacción se agita a 70°C durante 6 horas. LC/MS (ESI), m/e 347 (M-56) y 403 (MH^+), tiempo de retención 2.03 minutos. Condición II.



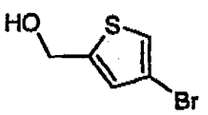
30c: Preparación de ácido 4-(5-metil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico:

Se prepara esencialmente como en 29c excepto por cuanto se usa como material de partida éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico. Las otras dos diferencias son: 1) se usan 0.05 equivalentes de yoduro de cobre, y 2) no se requiere partición entre etilo aceta y agua acompañada de subsiguiente extracción con etilo acetato. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna centelleante usa una mezcla de etilo acetato:n-heptano (1:4) para producir un sólido blanco. LC/MS (ESI), m/e 345 (Mna^+), tiempo de retención 2.12 minutos. Condición II.

Ejemplo 31



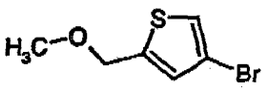
Hidrocloruro de 5-metoxi-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol



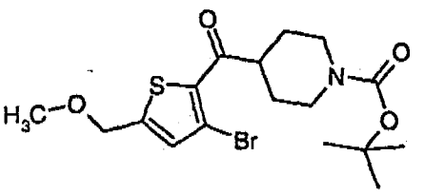
31a: Preparación de (4-bromo-tiofen-2-il)-metanol:

En condiciones inertes, añada durante un período de 15 minutos gota a gota sodio borohidruro (13.82 mmol, 0.523 g, 2.08 equivalentes) en etanol absoluto (16 mL) a un asolución en agitación de 4-bromotiofeno-2-carboxaldehido (26,58 mmol, 5.08 g, 1.00 equivalentes) en etanol absoluto (32 mL) frío (0°C). Agite la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2.5 horas y añada gota a gota ácido acético glacial hasta que cese la efervescencia. Evapore la solución resultante, recoga el residuo en éter dietílico (75 mL), lave con agua (15 mL) y

salmuera (15 mL) y seque sobre sulfato de magnesio. Filtre y evapore para obtener el producto como un aceite incoloro (5.13 g).

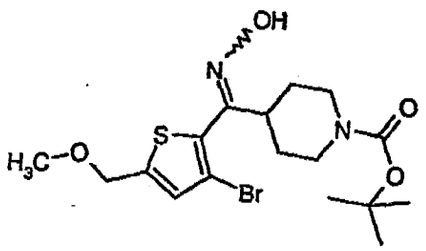


31b: Preparación de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno:
Añada sodio hidruro (737 mg, 29.23 mmol, 1.10 equivalentes, 95%) a una solución que contiene yoduro de metilo (1.65 mL, 26.57 mmol, 1.00 equivalentes) y (4-bromo-tiofeno-2-il)-metanol (5.13 g, 26.57 mmol, 1.00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 25 mL). Agite la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y evapore. Haga partición del residuo entre agua (100 mL) y diclorometano (100 mL). Extraiga la capa acuosa con diclorometano (100 mL), combine las capas orgánicas, seque sobre sulfato de magnesio, diltre y evapore para obtener el producto deseado como un aceite amarillo.



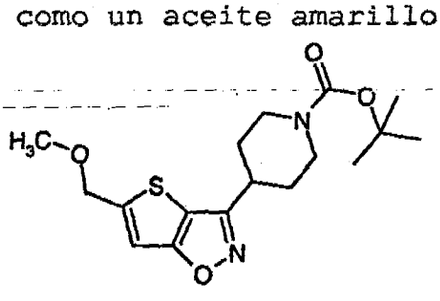
31c: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico
Añada amida de diisopropilo de litio (13.20 mL, 26.37 mmol, 1.05 equivalentes) a una solución fría (-78°C) agitada de 4-bromo-2-metoximetil-tiofeno (5.20 g, 25.11 mmol, 1.00 equivalentes) en tetrahidrofurano (seco, 24.30 mL). Agite a -78°C durante 1 hora y añada gota a gota una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (6.84 g, 25.11 mmol, 1.00 equivalentes) en tretrahidrofurano (seco, 16.40 mL). Agite la solución resultante a -

78°C durante 3 horas. Amortigue la mezcla de reacción con cloruro de sodio saturado (acuòso, 50 mL). Deje calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y extraiga con una mezcla de etilo acetato:éter dietílico (1:1, 3x35 mL). Combine los extractos, seque sobre sulfato de magnesio, diltre y evapore. Purifique el residuo mediante cromatografía de columna centelleante, eluyendo con una mezcla de n-heptano:etilo acetao (4:1) para producir el producto deseado como un aceite amarillo (9.47 g) LC/MS, m/e 362 (M-56) y 418 (MH^+), tiempo de retención 2.08 minutos. Condición II.



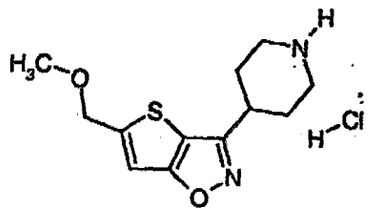
31d: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico:

Añada hidrocloruro de hidroxilamina (2.29 g, 45.27 mmol, 2.00 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-metanoil]-piperidina-1-carboxílico (9.47 g, 22.64 mmol, 1.00 equivalentes) en piridina (42.40 mL). Agite la solución resultante a temperatura ambiente durante la noche y luego a 70°C durante 4 horas. Enfríe levante la mezcla de reacción, añada ácido hidroclórico (3N, 100 mL) y extraiga la mezcla resultante con diclorometano (100 mL). Lave el extracto con agua (100 mL), seque sobre sulfato de magnesio, filtre y evapore para obtener el producto deseado como un aceite amarillo (9.48 g).



31e: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico:

Añada carbonato de cesio (1.13 g, 3.46 mmol, 1.50 equivalentes) y yoduro de cobre (44 mg, 0.23 mmol, 0.10 equivalentes) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[1-(3-bromo-5-metoximetil-tiofen-2-il)-1-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (1.00 g, 2.31 mmol, 1.00 equivalentes) en 2-metoxi etanol (23.30 mL). Agite la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche o hasta 3 días y filtre a través de celita. Evapore el filtrado, haga partición del residuo entre etilo acetato (70 mL) y agua (23 mL) y separe. Extraiga la capa acuosa con etilo acetato (3x70 mL), combine las capas orgánicas, seque sobre sulfato de magnesio, filtre y evapore. Purifique el residuo mediante cromatografía de columna centelleante, eluyendo con una mezcla de hexano:etilo acetato (4:1) para producir el producto deseado como un aceite amarillo. LC/MS (ESI), m/e 375 (MNa^+), tiempo de retención 1.98 minutos. Condición II.

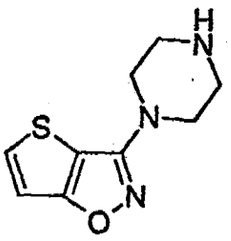


31f: Preparación de hidrocloruro de 5-metoximetil-3-piperidin-4-il-tieno[2,3-d]isoxazol:

Agite una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(5-metoximetil-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (2.21 g, 6.68 mmol, 1.00 equivalentes) y ácido hidroclorídrico 1.0 M en éter dietílico, 10 mL). Agite la suspensión durante la noche, filtre y lave el sólido con éter. Recolecte el sólido y seque para obtener el producto deseado

com un sólido azul oscuro. LC(MS (ESI), m/e 253 (MH^+), tiempo de retención 1.17 minutos. Condición II.

Ejemplo 32



Síntesis de piperazina-tienilisoxazol protegido por BOC

3-bromotiofeno-2-carbaldehido oxima

Se añadió 3-bromotiofeno-2-carbaldehido (Maybridge)(28.7 gm, 0.15 mol) en etanol (50 ml) en una porción a una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (13.8 gm, 0.2 mol), hidróxido de sodio (8 gm, 0.2 mol) en agua (30 ml) y etanol (100 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (600 ml) y los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración para proporcionar 20.5 gm (67%) de producto. La capa acuosa fue extraida adicionalmente con etilo acetato y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secron con sulfto de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 6.9 g adicionales de producto.

Cloruro de 3-bromotiofeno-2-hidroximidoilo

A una solución de 3-bromotiofeno-2-carbaldehido oxima (10.8 gm, 52.4 mmol), cloruro de hidrógeno (14.5 ml, 4M en dioxano) en DMF (10 ml) se le añadió en una porción oxono (16.9 gm, 1.05 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al final de la reacción se virtió DMF en agua y el producto se extrajo con etilo acetato. La solución orgánica se lavo con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesió, se filtró y se concentró al vacío para obtener 12.68 gm de producto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

(4-t-butoxicarboniopiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima

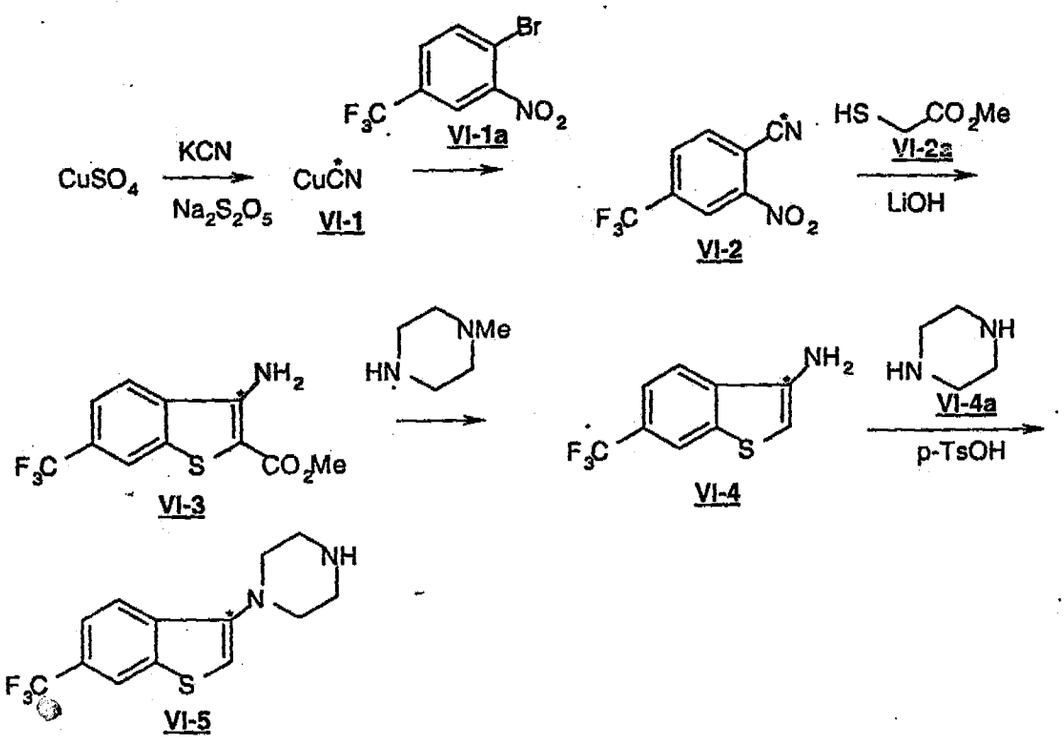
3-bromotiofeno-2-hidroximidoil cloruro (16.4 gm, 68 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 70 ml) se añadió gota a gota a una solución de N-(t-butoxicarbonil)piperazina (14 gm, 1,1 eq), DABCO (9.5 gm, 1.25 eq) en DMF (100 ml) a 0°C en un período de 25 minutos. La mezcla se agitó durante 3.5 horas. Al final, la mezcla se virtió en agua y se extrajo con etilo acetato. El material orgánico se extrajo con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. EL solvente se retiró en un evaporador rotatorio. El producto crudo (30.5 gm) se purificó mediante cromatografía en cartucho Biotage (400 gm de gel de sílice), eluyendo con metanol en diclorometano (0-5% de MeOH). El producto así obtenido pesó 24.6 gm (85%).

(t-BOC-piperazina)-3-tienilbenzisoxazol

Una mezcla de (4-t-butoxicarboniopiperazinil)-3-bromo-2-tienil metanona oxima (10.3 gm, 26.4 mmol), cesio carbonato (10.7 gm, 32.7 mmol) y yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etilo acetato, se lavó cona gua. La solución acuosa se extrajo tres veces con etilo acetato. La solución orgánica (total 600 ml) se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, luego se concentró para obtener un aceite (aprox. 10 gm). Este material se purificó mediante cromatografía usando un cartucho Biotage (120 gm de gel de sílice, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano). El producto obtenido es un aceite ligero (5.1 gm, 62%).

Ejemplo 33

Síntesis de intermediato radioetiquetado C14 útil para la preparación de ciertos compuestos dentro del alcance de la presente invención.



General: Se efectuó cromatografía analítica de capa delgada (TLC) en láminas TLC E. Merck con gel de sílice 60 F_{254} (0.25 mm). Las láminas TLC usadas en el análisis de muestras radioactivas se escanearon en un sistema BIOSCAB 2000 Imaging Scanner usando gas P-10 (10% metano, 90% argón). La indentidad de los intermediatos se estableció mediante co-migración en radio-TLC y/o radio HPLC con las muestras estándar de análogos no-etiquetados. Se efectuó cromatografía centelleante utilizando gel de sílice con un tamaño de partículo de 40-63 µm. La actividad específica se determinó en un analizador Packard Minaxi Tri-Carb Liquid Scintillation (Modelo 1600 TR) usando Bio-Safe II como coctel centelleante.

La purificación de los compuestos VI-2, VI-3, VI-4, VI-5 y VI-6 fue monitoreada mediante HPLC (condiciones:A) que se efectuó en Waters 600 Controller, Waters 996 Photodiodo Array Detector, Millennium Chromatography Manager y Beta-Ram Radioactive Flow Through Monitor System, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.). La determinación de pureza final de VI-7 se efectuó en Waters Model 510 Pumps, Waters 680 Gradient Controller, Waters 715 Ultra Wisp Autosampler, Waters 484 Tunable Absrobance Detector y

Beta-Ram Radioactive Flow Through Monitor System, Modelo 2 (IN/US Systems Inc.).

Condiciones A: YMC Basis 5 µm, C18, 4.6x250 mm, fase móvil A: (v/v) 50/50 acetonitrilo/0.1N amonio formato, fase móvil B: (v/v) 75/25 acetonitrilo/0.1N amonio formato, velocidad de flujo 1.0 mL/min, detección uv a 254 nm.

Gradiente	Tiempo (minutos)	%MP:A	%MP:B
	0	100	0
	15	100	0
	25	0	100
	30	0	100
	35	100	0

Condiciones B: Ultremex 5 µm, C8, 4.6x150 mm, fase móvil (v/v/v/) 50/50/0.25 acetonitrilo/0.05 M amortiguador de potasio fosfato, pH 3.0/trietilamina, velocidad de flujo 1.0 mL/min, detección uv a 210 nm.

Cianuro de [^{14}C]cobre (1) (VI-1):

Una solución de pentahidrato de sulfato de cobre (II) (4.16 g, 16.67 mmol) en agua (13.3 mL) se calentó a 70°C y se le añadió en un minuto una solución de metabisulfito de sodio (1.94 g, 6.28 mmol) en agua (3.3 mL) a 70°C. Inmediatamente se añadió en un minuto una solución de cianuro de [^{14}]potasio (245.5 mg, 200 mCI, 3.77 mmol, S.A: 53.0 mCi/mmol) y cianuro de potasio no-etiquetado (0.84 g, 12.9 mmol) en agua (3.3 mL) a 70°C. UN sólido blanco se precipitó de la solución y se descargó el color azul de la solución. Después de agitar durante 10 minutos a 70°C, la mezcla se filtró caliente y el sólido se lavó con agua caliente (15 mL) y etanol (15 mL). El sólido blanco se secó al vacío (0.1 mm Hg) durante 27 horas 45 minutos para proporcionar VI-1 (1.393 g, 186.6 mCi) en producción del 93.3%.

2-Nitro-4-(trifluorometil)-7-[^{14}C]benzonitrilo (VI-2):

A una suspensión de cianuro de [^{14}C]cobre (1) (VI-1) (1.393 g,

15.55 mmol, 186.6 mCi) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 10 mL) se le añadió 4-bromo-3-nitrobenzotrifluoruro (6.33 g, 23.45 mmol) y la mezcla se calentó a 190-195°C durante 1 hora. Se añadieron etilo acetato (25 mL) y agua (20 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de celita. A filtrado se le añadió más agua (20 mL) y etilo acetato (25 mL) y la capa acuosa se extrajo con etilo acetato (90 mL). El extracto orgánico se lavó con solución de cloruro de hierro (III) (50 mL) preparado disolviendo cloruro de hierro (III) (7.468 g, 46.04 mmol) en agua (50 mL). El extracto orgánico se lavó adicionalmente con agua (30 mL), cloruro de sodio saturado (15 mL), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía centelleante sobre gel de sílice (hexano/etilo acetato, 9/1-7/3) para proporcionar un aceite que se disolvió en hexano (70 mL). El solvente se retiró a presión reducida y el residuo se secó al vacío durante 15 horas 40 minutos para proporcionar **VI-2** (3.01 g, 167.13 mCi, producción de 89,6%) como un sólido amarillo. Radio-TLC (hexano/etilo acetato, 9/1), R_f=0.21; HPLC (Sistema A), RCP 99.86% (tiempo de ret., 9.2 minutos).

[3-^{14}C]-3-amino-2-carbometoxi-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (VI-3):

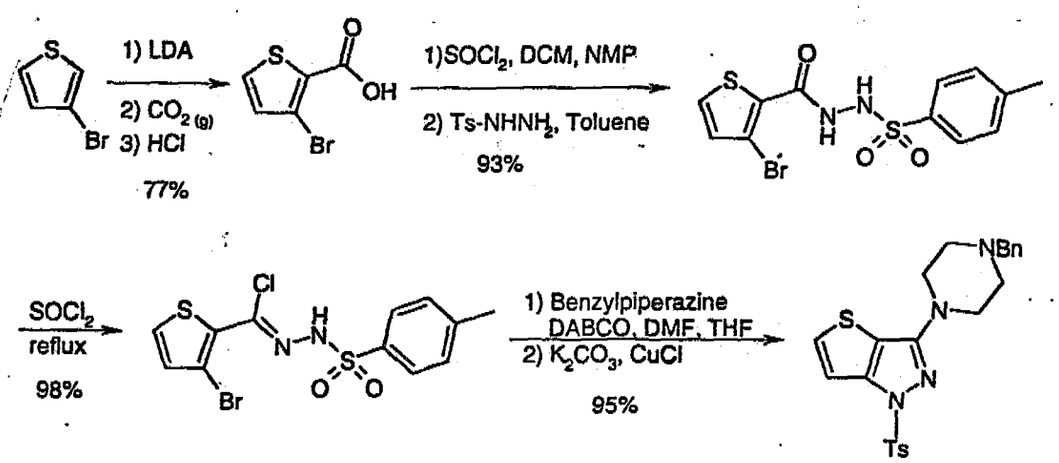
Nitrilo **(VI-2)** (3.01 g, 13.9 mmol, 167.13 mCi) se disolvió en DMF (14 mL) y se añadió en un minuto metil tioglicolato (1.78 g, 15.94 mmol, 95%). La mezcla se enfrió a 0-5°C t se añadió gota a gota en 12 minutos una solución de hidróxido delitio (0.689 g, 28.77) en agua (9.2 mL). Después de la adición se retiró el baño frío y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (70 mL) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0-5°C. El sólido se recolectó en un filtro, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío (0.1 mm Hg) durante 40 horas 15 minutos para proporcionar NVI-3N (3.469 g, 151.24 mCi, producción de

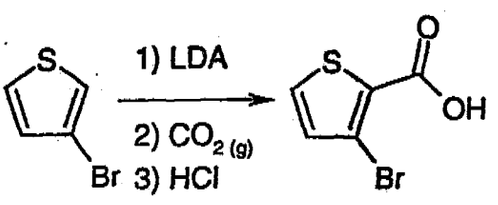
90.49%). Radio-TLC (CH_2Cl_2), R_f=0.372; HPLC (Sistema A), RCP 99.92% (tiempo de ret., 9.2 minutos).

[3-^{14}C]-3-amino-6-trifluorometilbenzo[b]tiofeno (VI-4):
A una solución de benzo[b]tiofeno (**VI-3**)(3.469 g, 12.6 mmol, 151.2 mCi) en NMP (14 mL) se le añadió 1-metilpiperazina (6.69 g, 66.79 mmol) y la mezcla se calentó a 140-145°C durante 5 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se virtió en agua y se extrajo con etilo acetato (140 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (30 mL), cloruro de sodio saturado (10 mL), se secó (Na_2S_4) y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía centelleante sobre gel de sílice (hexano/etilo acetato, 1/1) para producir un sólido verdoso que se secó al vacío (0.1 mm Hg) durante 14 horas para proporcionar **VI-4** (peso 66 g, 146.95 mCi, producción de 97.16%). Radio-TLC (hexano/etilo acetato, 1/5), R_f=0.407; HPLC (Sistema A), RCP 99.44% (tiempo de ret., 10.552 minutos).

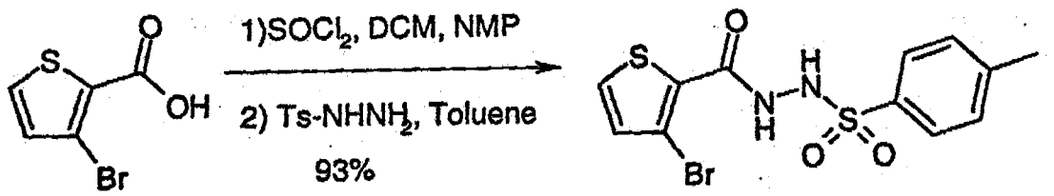
1-[6-(trifluorometil)benzo[b]tien-3-il-[3-^{14}C]piperazina (VI-5)
A una solución de benzo[b]tiofeno (**VI-4**)(2.66 g, 12.24 mmol, 146.95 mCI) en NMP (17 mL) se añadió piperazina (4.309 g, 50.02 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (4.76 g, 25.02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 170°C durante 20 horas 24 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se virtió en una solución de carbonato de sodio (4.70 g, 44.3 mmol) en agua (60 mL). La mezcla se extrajo con etilo acetato (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó al vacío (0.1 mm Hg) durante 24 horas 55 minutos para proporcionar **VI-5** (3.44 g, 144.18 mCi, producción de 98.1%) como un aceite. Radio-TLC (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH, 9/1/0.2), R_f=0.46; HPLC (Sistema A), RCP 99.88% (tiempo de ret., 5.807 minutos).

Example 34


1) LDA
2) CO2 (g)
3) HCl
77%
1)SOCl2, DCM, NMP
2) Ts-NHNH2, Toluene
93%
SOCl2
reflux
98%
1) Benzylpiperazine
DABCO, DMF, THF
2) K2CO3, CuCl
95%
KOH
MeOH
81%
KO'Bu
MeI, THF
98%
ClCO2CHClMe
DCM
80%
K2CO3
CH3CN
88%
(R,R)
NaOMe in MeOH
Toluene
75%
AVE1734

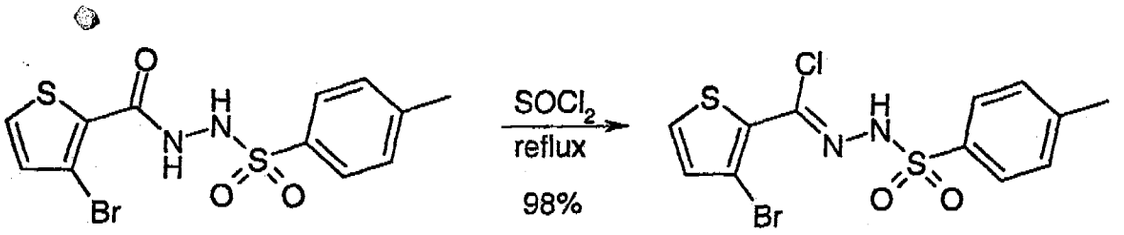

1) LDA
2) CO2 (g)
3) HCl
77%

Acido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico. A una solución de 3-bromotiofeno (600 g, 3.68 mol) en THF (3 Lt) enfriada a -72°C se le añadió lentamente en 2 horas LDA (1.93 L, 3.86 mol, 2 N). La velocidad de adición de LDA es tal que la temperatura de la reacción nunca excedió -68°C. Después de la adición completa, la solución se agita durante 40 minutos adicionales. Se añade entonces éster dietílico (3 Lt) mediante un embudo de adición de tal manera que la temperatura se mantiene por debajo de -65°C. Se reemplaza entonces el embudo de adición por un tubo de dispersión y se burbujea gas de CO_2 a través de la solución durante 3 horas. Se añade entonces hielo seco (500 g) y la mezcla se agita durante la noche. El frasco de reación se coloca en un baño de hielo y se le añade lentamente 6 N Hclpara evitar el burbujeo excesivo hasta que el pH de la solución se ajusta a 1-2. La mezcla resultante se extrae con ETOAc. El extracto se lava con salmuera se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. El producto se seca al vacío a temperatura ambiente, produciendo 585.15 g (77%) como un sólido blanquecino.

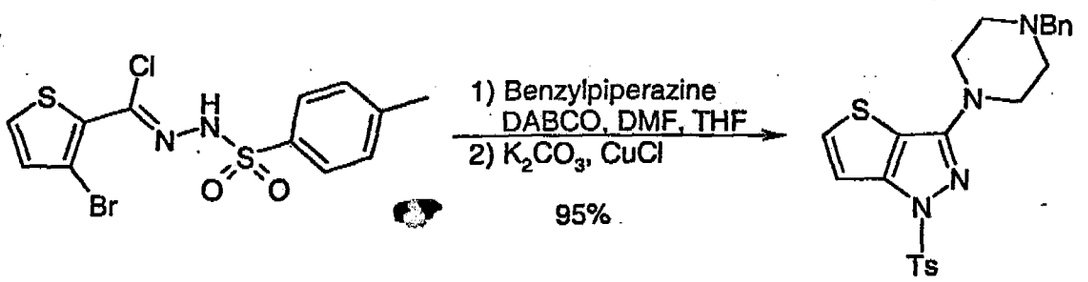


1-(ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonilo)-hidrazina. A una suspensión agitada del ácido (285,53 g, 1.38 mol) en DCM (1.5 Lt) se le añadió una cantidad catalítica de NMP (2 mL). Luego se añade tionilo cloruro (105.8 mL, 1.45 mol) y la solución se somete a reflujo hasta que los sólidos se hayan disuelto completamente. La solución sigue bajo reflujo durante 1 hora más, se enfría a temperatura ambiente y se evapora para producir un sólido castaño claro. El material crudo se seca al vacío durante la noche. El sólido castaño se

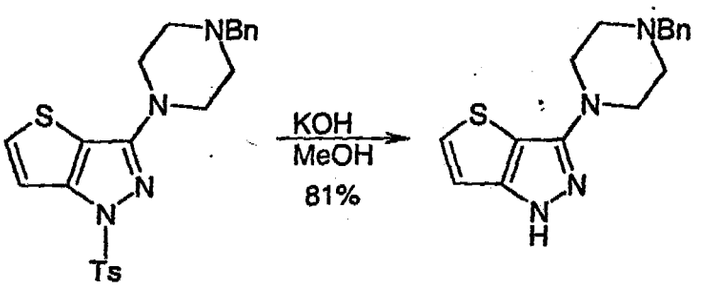
sumerje en tolueno (3.5 Lt) y se añade p-toluenosulfonhidrazina (402.25 g, 2.16 mol). La mezcla se agita a 100°C durante 8 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y los sólidos resultante se recolectaron mediante filtración y se lavaron con tolueno. Luego los sólidos se agitaron con un lodo líquido en 1 N HCl durante 1 hora. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con cantidades copiosas de agua y se secaron al vacío a 40°C y luego se recristalizaron de tolueno/alcohol isopropílico, produciendo 484.28 g (93%) del producto deseado.



N-((4-metilfenil)-sulfonil)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonil cloruro. Se añadió 1-(ácido 3-bromo-tiofeno-2-carboxílico)-2-(4-toluenosulfonilo)-hidrazina (60.80 g, 0.161 mol) a cloruro de tionilo (70.5 mL, 0.966 mol). La mezcla resultante se agitó a 80°C hasta que la mezcla se vuelve homogénea. Luego se agita la solución a 70°C durante 30 minutos y se añade heptano (300 mL) a lo largo de 20 minutos. La solución se enfría lentamente a temperatura ambiente y luego adicionalmente a 5°C. Los sólidos se recolectan mediante filtración, se lavan con heptano (3x100 mL) y se secan al vacío, produciendo 62.1 g (98%) del producto deseado como un sólido blanquecino.

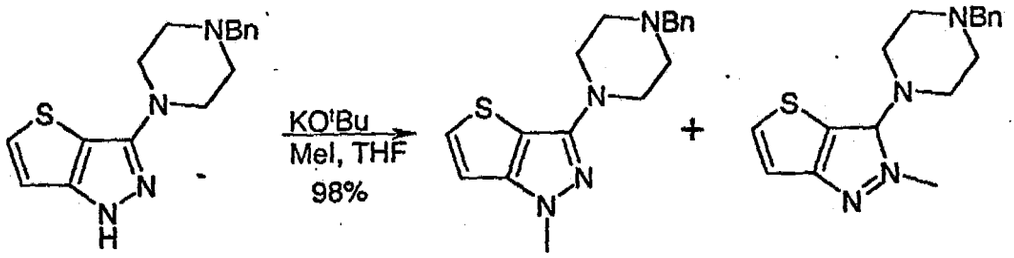


3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una solución agitada de DABCO (14.18 g, 112.18 mol) y benzilpiperazina (35.35 g, 0.200) mol en DMF (200 mL) enfriada a -30°C se le añadió a través de cánula una solución de N-((4-metilfenil)-sulfonil)-3-bromo-tiofeno-2-carbohidrazonil cloruro (62.1 g, 0.158 mol) en THF (100 ml). La adición se controla para evitar que la temperatura de reacción exceda -30°C. Después de completar la adición tiene lugar la precipitación y entonces se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche al añadir K_2CO_3 (65.41 g, 0.473 mol) y CuCl (1.0 g, 0.010 mol). La mezcla resultante se calienta a 110°C y en este punto se retira el THF mediante destilación. Luego se aumenta la temperatura a 140°C y la mezcla se agita durante 6 horas, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Luego la mezcla se vierte sobre agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). Luego se separa la capa de EtOAc y la cpa acuosa se extrae con EtOAc (3x300 mL). Las capas de EtOAc combinadas se lavan con agua (500 mL) y se filtran a través de celita y se concentran. Los sólidos se recolectan mediante filtración y se lavan con agua fría y luego con EtOAc/heptano (1:4) y se secan al vacío, produciendo 66.05 g (95%) del producto deseado como un sólido blanquecino.

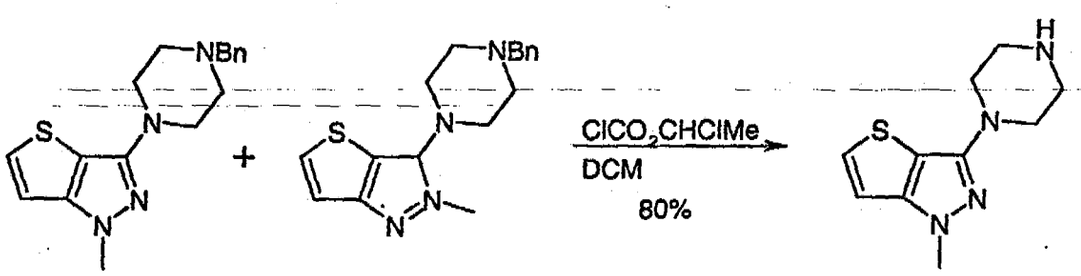


3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una mezcla agitada de $KOH_{(s)}$ (56.09 g, 2.66 mol) en alcohol metílico (1.33 Lt) se le añade 3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (241 g, 0.532 mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 1.25 horas, se enfría a tem-

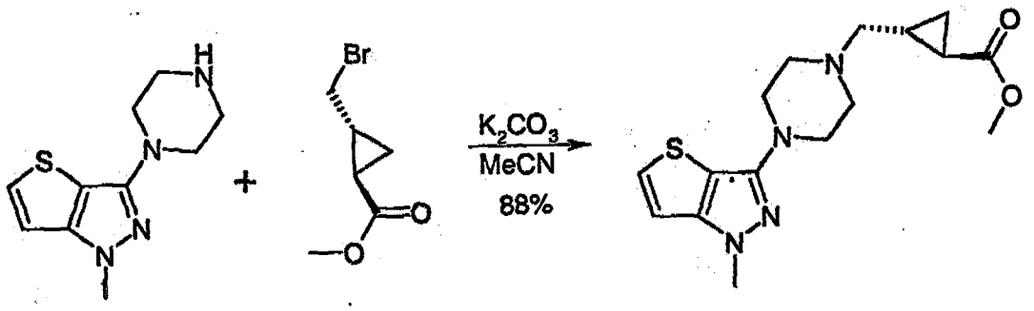
peratura ambiente y se evapora. El residuo se sumerje en EtOAc (1 Lt), lava con agua (2 Lt), se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza de EtOAc/heptano, produciendo 129 g (81%).



3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una solución agitada de 3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (318 g, 1.07 mol) en THF (2.5 Lt) se le añade una mezcla de t-butóxido de potasio (134.4 g, 1.2 mol) en THF (1.5 Lt) gota a gota a lo largo de un período de 1 hora manteniendo la reacción a una temperatura por debajo de 25°C. Después de completar la adición lamezcla se enfría a -30°C y se añade MeI (65.4 mL, 1.05 mol) gota a gota a lo largo de un período de 30 minutos. Luego la mezcla se calienta lentamente a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añade lentamente $NaHCO_3$ (1 Lt) saturado. Luego la solución se evapora para retirar el THF y la mezcla acuosa resultante se sumerje en EtOAc y se lava con agua y salmuera. El extracto de EtOAc se seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora. El concentrado viscoso se filtra a través de un tapón de gel de sílice con 1:1 EtOAc/heptano y se evapora, produciendo un aceite viscoso que luego se seca al vacío para solidificrlo y produce 326.03 g (98%) como proporción 12:1 de regioisómeros a favor del producto deseado.

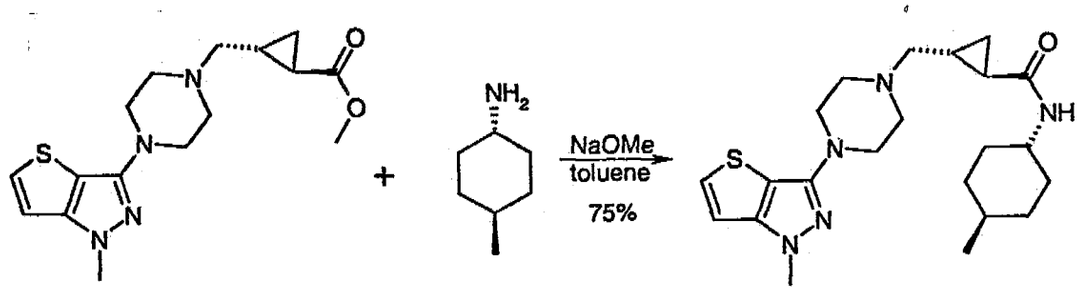


1-metil-3-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol. A una solución de una mezcla de 3-(4-benzil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol y el metilo análogo (189.0 g, 0.60 mol) disuelta en DCM (1.25 Lt) se le añade 1-cloroetilcloroformato (78.6 mL, 0.72 mol). La solución se calienta a reflujo durante 1 hora, entonces la mezcla se enfría y el solvente se retira mediante evaporación. El residuo se sumerje en metanol (1 Lt) y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Despues de enfriamiento la solución se trata con 1 N HCl en éter (200 mL) y 1 litro adicional de éter para producir la precipitación del producto. El sólido se recolecta mediante filtración y se lava con éter frío. El sólido se recristaliza de metano (1 lT) y la sal de HCl se recolecta mediante filtración, se lava con éter y se seca al vacío, produciendo 123.04 g (80%) del producto deseado como una mezcla 80:1 de regioisómeros en a favorl regioisómero según se ve mediante NMR.



Ester metílico de ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico. Una mezcla de 1-metil-3-piperazin-1-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol (2.75 g, 12.37 mmol), éster metílico de ácido 2R-bromometil-ciclopropano-1R-carboxílico (2.41 g, 12.5 mmol) y K_2CO_3 (3.46 g, 25.0 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y luego se virtió en agua (100 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con ETOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron

y se evaporaron. El residuo se separó mediante cromatografía de columna (9:1; EtOAc/MeOH), produciendo 3.65 g 88(%) del producto deseado.



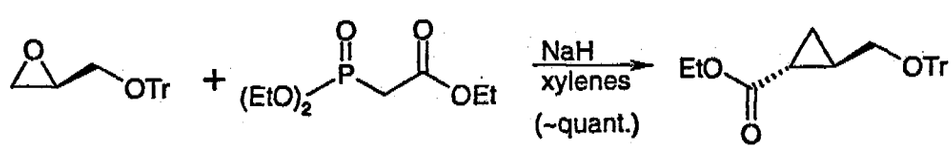
Trans-(4-metil-ciclohexil)-amida 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílica. A una solución de éster metílico de ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico (10.0 g, 29.9 mmol) y trans-4-metilciclohexilamina (6.77 g, 60.0 mmol) en tolueno (100 mL) se le añadió metóxido de sodio (9.72 g, 45.0 mmol, 25% en MeOH). La mezcla resultante se calento a 80°C durante 21 horas. Luego de enfríamiento a temperatura ambiente, se hizo partición de la mezcla entre agua (800 mL) y EtOAc (200 mL) y se separó. La capa acuosa se saló con la adición de NaCl y luego se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. El residuo se recristalizó de tolueno (100 mL) y EtOAc (20 mL) para producir 9.30 g (75%) del producto deseado como un sólido blanco, mp 185-186°C.

Análisis

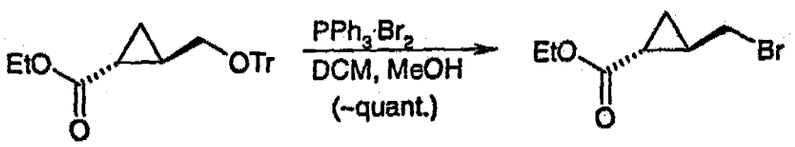
Calculado para $C_{22}H_{33}N_5OS$: C, 63.58; H, 8.00; N, 16.85

Encontrado: C, 63.68; H, 8.24; N, 16.62

Ejemplo 35



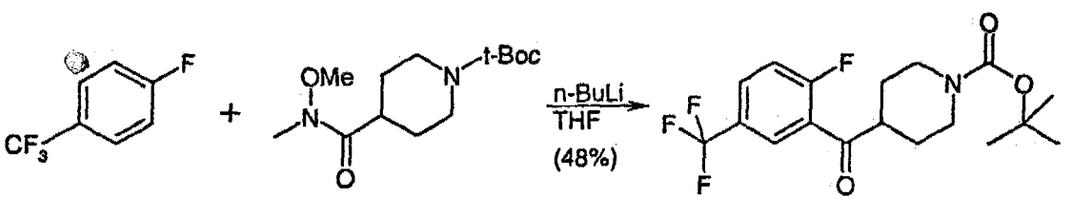
Ester etílico de ácido tritiloximetil-(1R,2R)-ciclopropano-carboxílico. A una suspensión de hidruro de sodio (15.20 g, 380 mmol, 60% dispersión aceite) en xilenos (300 mL) se le añadió trietilfosfonoacetato (85.07 g, 379 mmol) de una manera controlada para evitar la excesiva evolución de gas y para mantener la temperatura interna por debajo de 55°C. Después de completar la adición la mezcla se agitó durante 20 minutos y entonces la solución amarilla se añadió mediante cánula a una solución de éter (R)-tritil glicidílico (100.0 g, 316 mmol) en xilenos (300 mL). La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se acidificó con la dición de 10% HCl (320 mL) y se extrajo con EtOAc (2x300 mL). Los extractos combinados selavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, produciendo 175 g de un producto crudo en forma de aceite.



Ester metílico de ácido 2R-bromometil-ciclopropano-1R-carboxílico. Una solución de trifenilfosfina (124.7 g, 1.34 mol) en CH_2Cl_2 (260 ml) se enfrió a 5°C y entonces se le añadió una solución de bromina (24.4 ml, 1.34 mol) en CH_2Cl_2 (65 mL) a lo largo de 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 12°C. La mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora y entonces se le añadió 2M HCl/Et_2O (16 ml, 32 mmol) y después se añadió ester etílico de ácido tritiloximetil-(1R,2R)-ciclopropano-carboxílico (124 g, 0.32 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió $NaHCO_3$ saturado (600 mL). Se separó la mezcla y la mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y

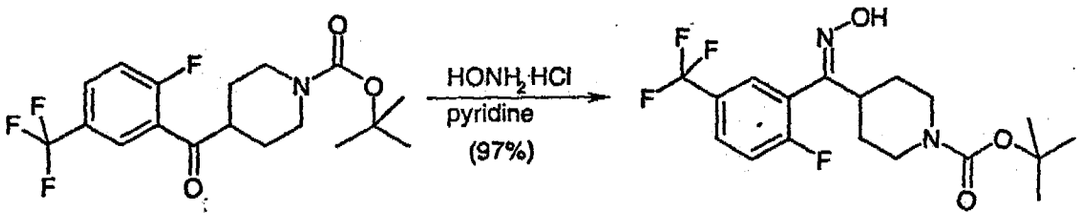
se evaporaron. El residuo se diluyó con heptano (200 mL) y se evaporó dos veces para retirar el exceso de CH_2Cl_2. Se dejó reposar el residuo durante 30 minutos y entonces las impurezas sólidas se retiraron mediante filtración. La pasta filtrada se lavó con heptano (2x400 mL). La capas orgánicas combinadas se evaporaron para proporcionar 92.68 g de un líquido amarillo crudo. El líquido crudo se destiló (BP = 80-85°C/1.5 torr) para proporcionar 55.19 g (producción de 84% para dos pasos) de un líquido incoloro.

Ejemplo 36

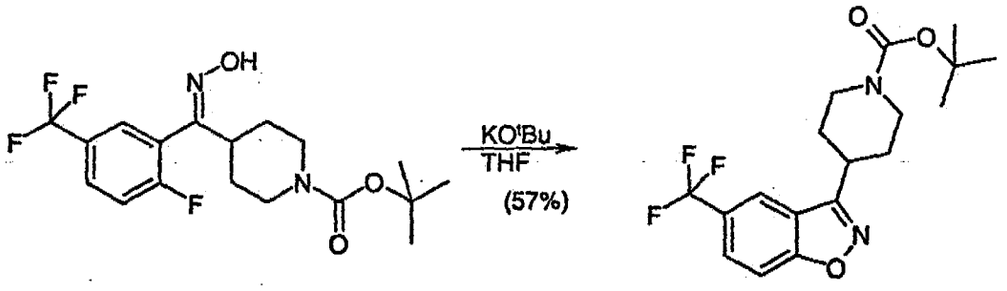


Ester terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico. Una solución de 4-fluorobenzotrifluoruro (25 g, 0.152 M) en THF anhidro (300 mL) se enfrió a -60°C (baño de IPA/CO2) y se trató con n-butil litio (84 mL de una solución 2 M en hexano, 0.168M - 1.1 eq) con una velocidad máxima tal que no se superara la temperatura de -60°C. La reacción se agitó durante 3 horas (manteniendo la temperatura) y luego se trató con una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (51.86 g, 0.190 M - 1.25 eq, en 130 mL de THF anhidro) con una velocidad máxima tal que no se superara la temperatura de -55°C. La mezcla se agitó durante dos horas más antes de permitir que se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 horas. La reacción se amortiguó con solución de cloruro de amonio saturado (75 mL) y el THF se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etilacetato (800 mL), se lavó con ácido N-hidroclórico (400 mL), 5% $NaHCO_3$

acuoso (400 mL), agua (400 mL) y salmuera (400 mL) sucesivamente. Los materiales orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para producir un aceite castaño, que al ser triturado en etilo acetato dio 27.6 g (48%) de un sólido blanco.

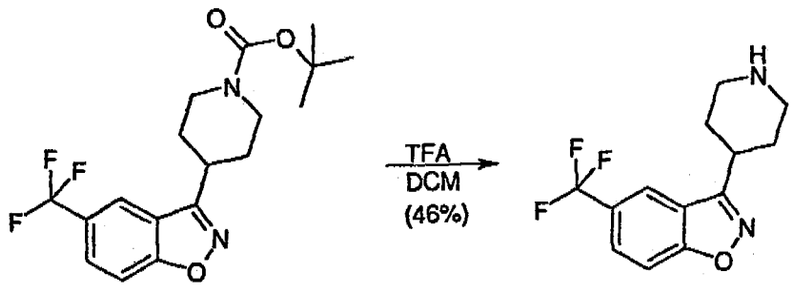


Ester terc-butílico de ácido 4-[(2-fluoro-5-trifluorometil)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico. Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (5 g, 0.013M) en piridina (25 mL) se trató con hidrocloruro de hidroxilamina (1.11 g, 0.015 M - 12 eq). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se virtió en agua helada (250 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El producto se retiró mediante filtrado, se lavó con agua fría (3x15 mL) y se secó en un horno de vacío a 50°C. Se obtuvo un sólido blanco (5.03 g, 97%).



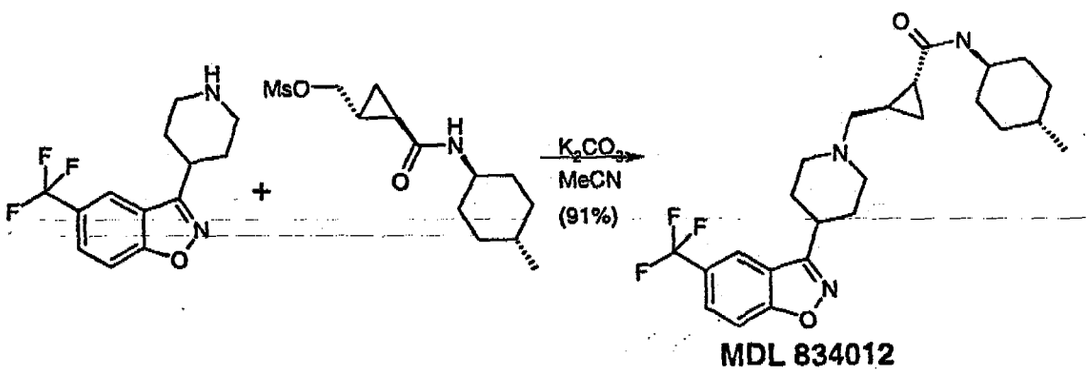
Ester terc-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico. Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[(2-fluoro-5-trifluorometil)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (4.969 g, 0.013

M) en THF anhidró (59 mL) se trató con butóxido-terc de potasio (13.4 mL de una solución 1M en THF, 0.0133 N - 1.05 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 65°C durante 2 horas. El THF se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en etilo acetato (100 mL), se lavó con agua (5 mL) y salmuera (50 mL) respectivamente. Luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir un sólido (5 g)que se purificó sobre sílice aprox. 120 g, eluyendo con etilacetato/heptano (30:70) paa dar un producto sólido blanco (2.69 g, 57%).



3-piperidin-4-il-5-trifluorometil-benzo[d]isoxazol. Se suspendió éster terc-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-benzo[d]iso-xazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (2.69 g, 0.007M) en una mezcla 50:50 de DCM/ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla se calentó durante 30 minutos a 50°C y luego se concentró para dar un producto en forma de la sal TFA. Esta se disolvió en diclorometano (10 mL, se lavó con solución de Na_2SO_3 saturado (3x3 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un producto en forma de un aceite (0.91 g, 46%).

Ejemplo 37

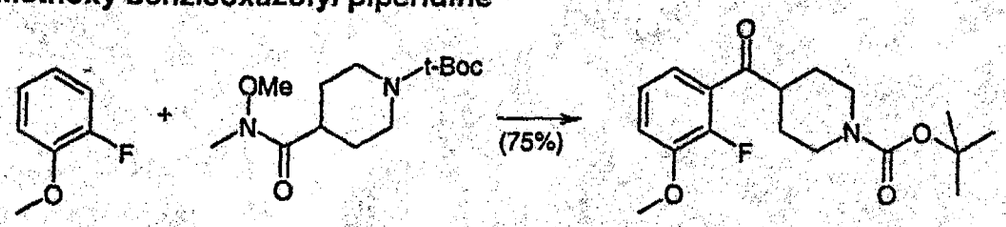


MDL 834012

Trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5-trifluoro-metil-benzo[d]isozazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]ciclopropano-1R-carboxílico. Una solución de 3-piperidin-4-il-5-trifluoro-metil-benzo[d]isoxazol (0.1 g, 0.37 mM) se disolvió en aceto-nitrilo (4.5 mL) y se trató con carbonato de potasio (0.06 g, 0.46 mM) disuelto en agua (0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se trató con éster 2-(4-metil-ciclohexil-carbamoil)-trans-ciclopropil metí-lico de ácido metano sulfónico (0.11 g, 0.38 mM - 1.04 eq). Se calentó a 56°C durante 14 horas. El producto se retiró median-te filtrado y se lavó con hexano (2 mL). EL producto se secó al vacío para obtener un sólido blanco (0.118 g, 91%).

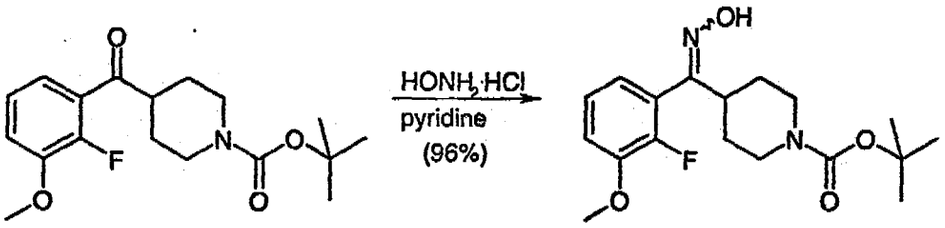
Ejemplo 38

7-Methoxy benzisoxazolyl piperidine

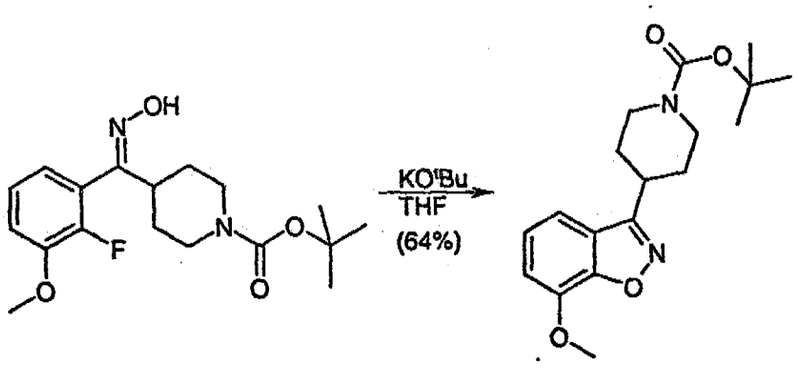


Ester terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-piperidina-1-carboxílico. A una solución de 2-fluoroanisol (6.00 g, 47.6 mmol) y THF anhidro (125 mL) a -78°C bajo nitró-geno se le añadió butillitio (35 mL de una solución 1.6M en hexanos, 56.0 mmol). Después de agitar durante 13 minutos se añadión gota a gota N,N,N',N',N'-pentametildietilenoamina (12.9 mL, 61.8 mmol) y la reacción sea gitó a -78°C. Después de 168 minutos se añadió gota a gota en 25 minutos una solu-ción de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (16.8 g, 61.7 mmol) en THF anhidro (40 mL). La reacción se agitó a -78°C durante 35 minu-tos y a temperatura ambiente durante 65 minutos. Luego se di-luyó con etilo acetato (400 mL) y se lavó con 0.5 N HCl acuoso frío (2x200 mL), 5% carbonato de potasio acuoso (200 mL), agua (200 mL) y salmuera (200 mL) sucesivamente. La fase orgánica

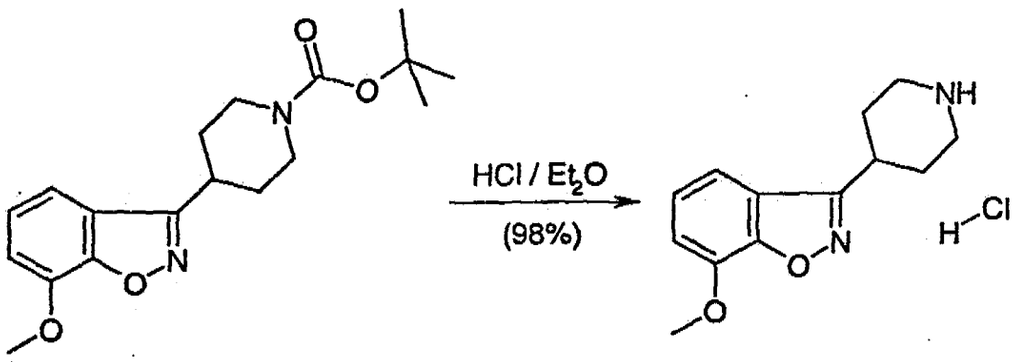
se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró para da 20.1 g de un aceite amarillo. EL producto se cromatografió sobre gel de sílice (350 g), usando una elución de gradiente de paso de 20% etilo acetato/heptano a 30% etilo acetato/heptano para producir 12.0 g (75%) del producto deseado en forma de sólido blanco.



Ester terc-butílico de ácido 4-[(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico. Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-metoxi-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (11.6 g, 34.4 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (2.87 g, 41.3 mmol) y piridina (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La solución de reacción amarilla se virtió sobre agua fría (500 mL) y la mezcla envejeció a 0°C durante 15 minutos. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50°C para producir 11.6g (96%) del producto deseado enforma de un polvo blanco. La NMR de protones mostró que el producto era una mezcla 2:1 de isómeros Z a isómeros E.



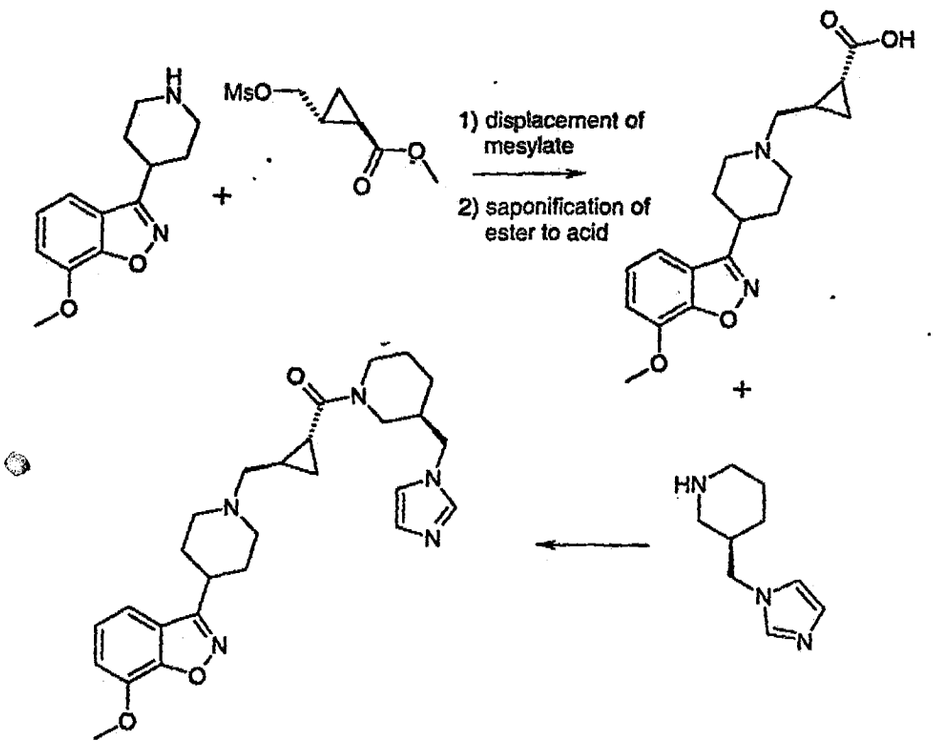
Ester terc-butílico de ácido 4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MD 831478). A una mezcla a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido 4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (5.00 g, 14.2 mmol) en THF (50 mL) bajo nitrógeno se le añadió rápidamente butóxido-terc de potasio (15.0 mL de una solución 1M THF, 15.0 mmol) y la reacción se puso a reflujo durante 4 horas. Después de enfríamiento a temperatura ambiente la reacción se diluyó con etilo acetato (250 mL) y se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) sucesivamente. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfto de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un sólido ceroso. La recristalización del sólido no retiró las impurezas, así que el producto crudo se cromatografió en sílice usando eluciónd e gradiente de paso de 10% etilo acetao/diclorometano a 40% etilo acetato/diclorometano para producir 3.04 g (64%) del producto deseado en forma de un polvo blanco, mp: 130-132°C.



Hidrcloruro de 7-metoxi-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol (MDL 831578A). Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (3.00 g, 9.03 mmol), HCl (35 mL de una solución 1M de éter, 35.0 mmol) y metanol (25 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. Se añadió éter (75 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el producto se recolectó mediante filtración para producir 2.37 g

(98%) del producto deseado enforma de un polvo blanco, mp>250°C.

Ejemplo 39

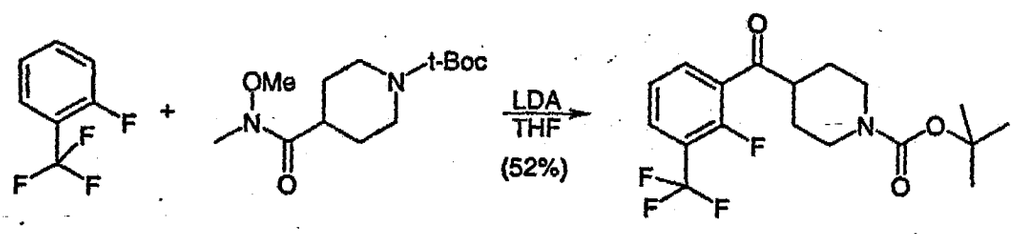


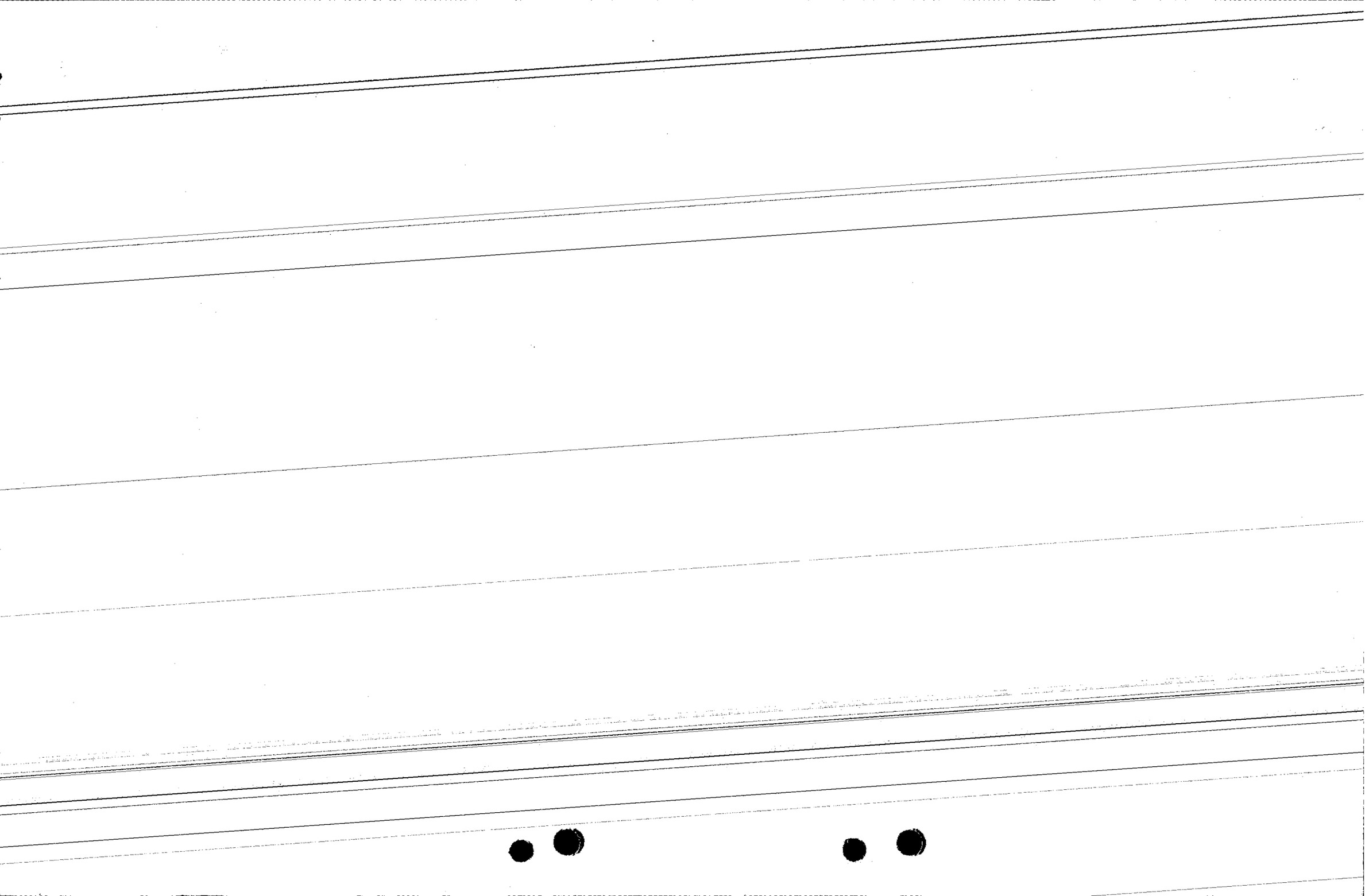
A002437359

(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il){2R-[4-(7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1ilmetil]1R-ciclopropil}-metanona (A002437359). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente. Se obtuvo 3R-imidazol-1-ilmetil-piperidina mediante el método descrito por Guzi y colaboradores, WO 0037458.

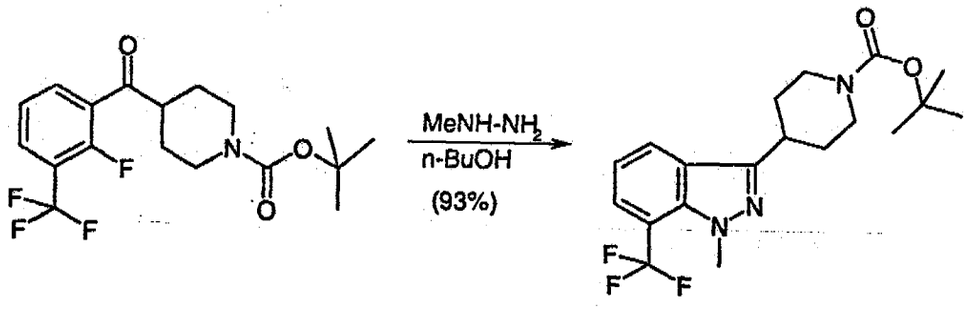
Ejemplo 40

7-trifluoromethyl-N-methyl- indazole piperidine



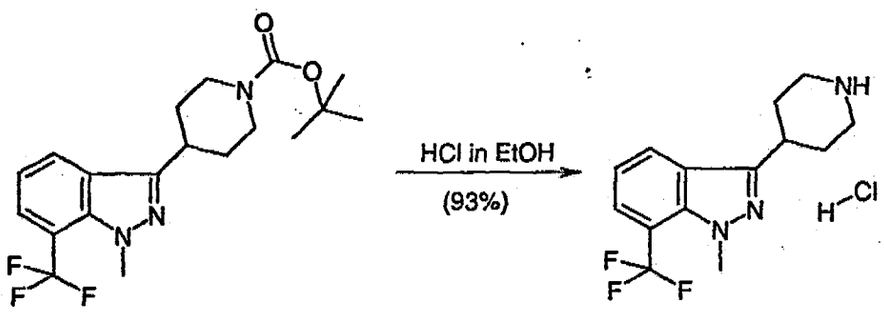


Ester terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico. A una solución agitada de 2-fluorobenzotrifluoruro (19.4 g, 118 mmol) y THF anhidro (300 mL) a -78°C bajo nitrógeno se le añadió LDA (65.0 mL de una solución 2.0M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenzeno, 130 mmol) gota a gota en 25 minutos. Luego de 165 minutosse añadió gota a gota durante 50 minutos una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carobxílico (40.1 g, 147 mmol) en THF anhidro (100 mL) y la reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 85 minutos. La reacción se amortiguó con cloruro de amonio saturado (40 mL) y la mezcla se concentró. El residuo se sumergió en etilo acetato (400 mL) y se lavó sucesivamente con 1N HCl (200 mL), 5% carbonato de potasio acuoso, agua (200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró para dar un aceite ámbar. El producto se cromatografió sobre gel de sílice (300 g), usando una elución de gradiente de paso de 20% etilo acetato/heptano a 60% etiloacetato/heptano para producir 23.2 g(52%) del producto deseado enforma de un sólido blanquecino.



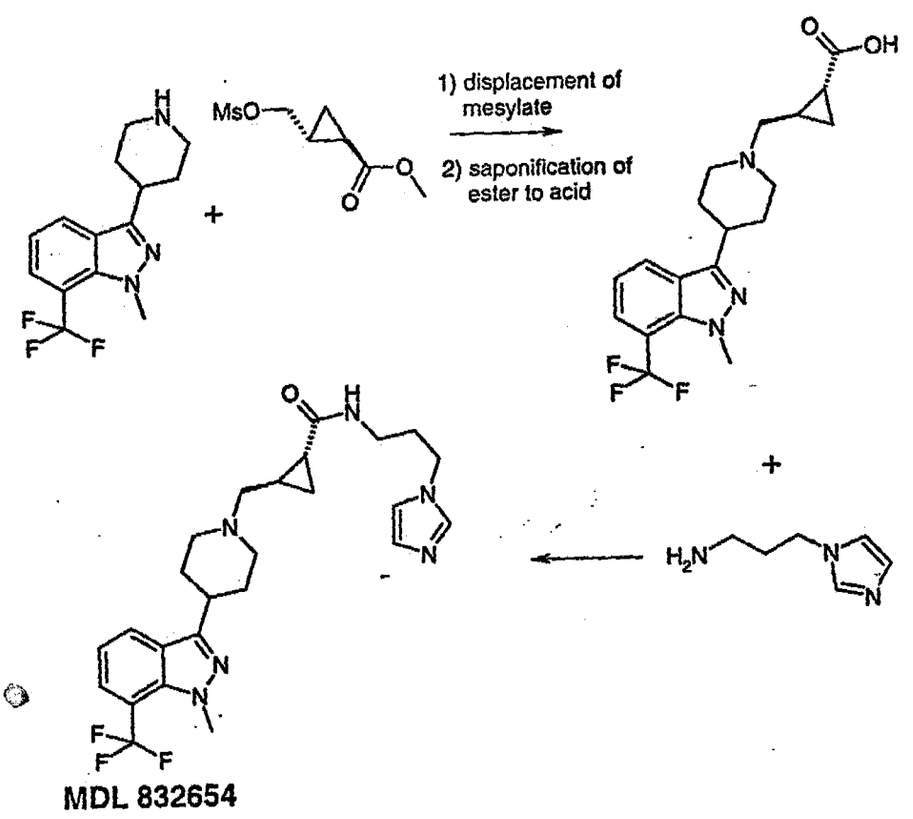
Esteres terc-butílicos de ácido 4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-imidazol-3-il)-piperidina-1-carboxílicos (MDL 832782). Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (7.00 g, 18.6 mmol), metilhidrazina (1.13 g, 24.4 mmol) y n-butanol (50 mL) se calentó a reflujo durante 135 minutos. La reacción se en-

frió a temperatura ambiente y se diluyó cone tilo acetato (250 mL). Los materiales orgánicos se lavaron con 5% carbonato de potasio orgánico (150 mL), agua (150 mL) y salmuera (150 mL) sucesivamente, se secron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró parcialmente para dar un líquido espeso. El solvente restante se retiró bajo vacío alto a 65°C para proporcionar un sólido blanquecino. El producto se cromatografió en sílice, se eluyó con 30% etilo acetato/heptano, produciendo 6.63 g (93%) del producto deseado en forma de un sólido blanquecino, mp: 104.7°C.



Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-1H-indazol (832641A). Se añadió 1N HCl (100 mL) a una solución de ésteres terc-butílicos de ácido 4-(1-metil-7-trifluorometil-1H-imidazol-3-il)-piperidina-1-carboxílicos (6.50 g, 16.9 mmol) en etanol (25 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (350 mL) y se enfrió a 0°C durante 20 minutos. Se recolectó el sólido, se lavó con éter y se secó a 45°C bajo vacío elevado paraproducir 4.66 g (86%) del producto deseado enforma de un polvo blanco.

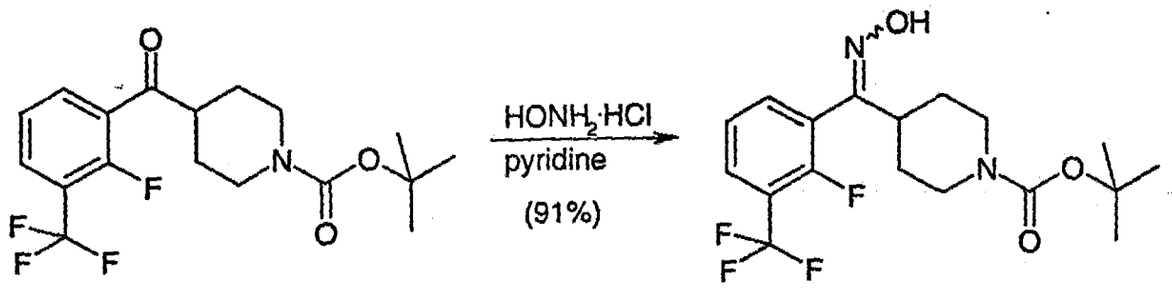
Ejemplo 41



(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4{(1-metil-7-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclorpopanocarboxílico (MDL 832654). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente.

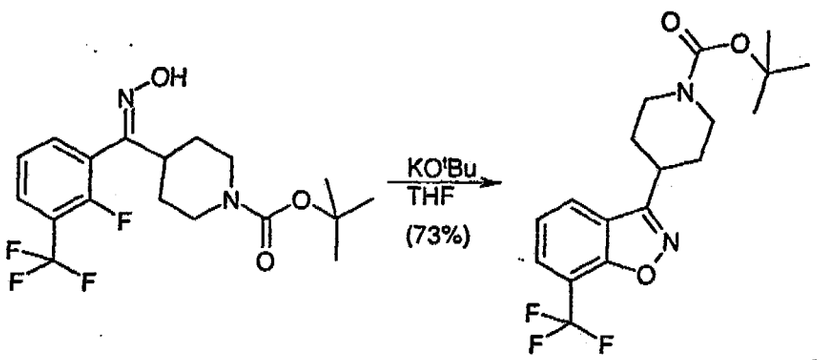
Ejemplo 42

7-trifluoromethyl benzisoxazol piperidine

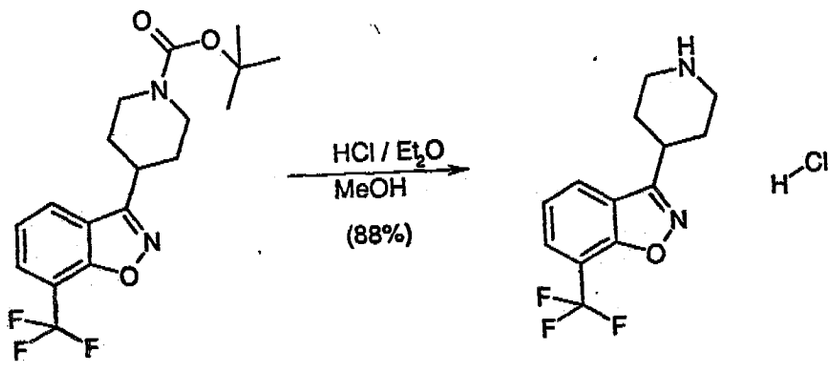


Ester terc-butílico de ácido 4[(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (MDL 832163). Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico

(9.00 g, 24.0 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (2.00 g, 28.8 mmol) y piridina (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La solución de reacción amarilla se virtió en agua fría (500 mL) y la mezcla evenjeció a 0°C durante 1 hora. El producto se recolectó mediante filtración, se lavó cona gua y se secó al vacío a 50°C paraproducir 9.54 g de un sólido blanco. La trituración del sólido con 25% etilo acetato/heptano caliente proporcionó 8.50 g (91%) del producto deseado en forma de unsólido blanco. La NMR de protones mostró que el producto era una mezcla 3.8 a 1 de isómeros.

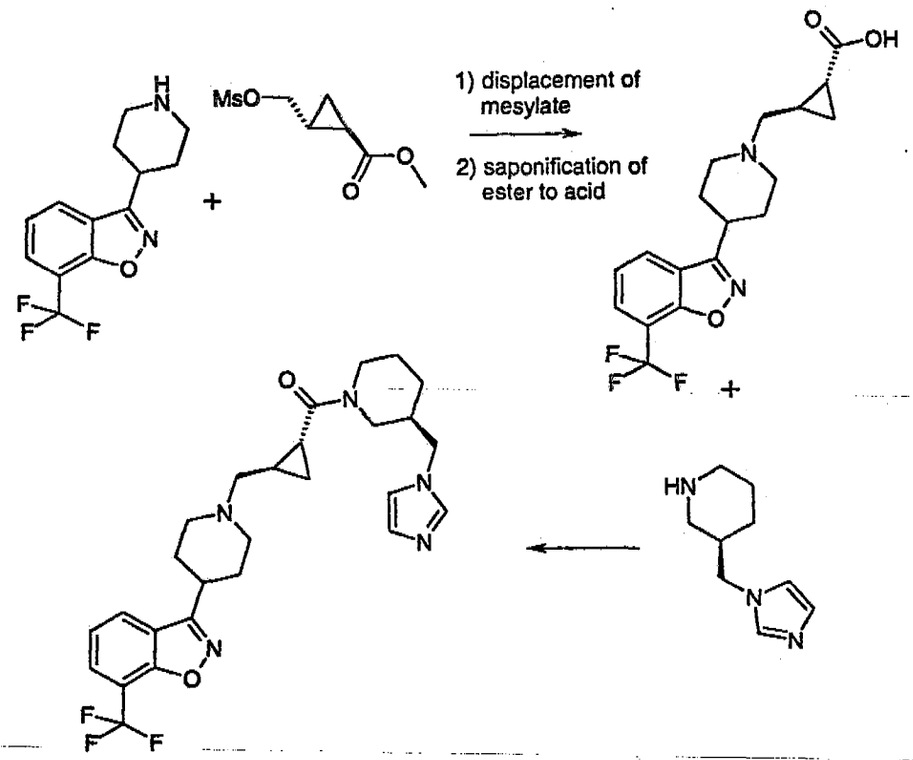


Ester terc-butílico de ácido 4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 832159). A una mezcla temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido 4[(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-hidroxiimino-metil]-piperidina-1-carboxílico (1.40 g, 3.59 mmol) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se le añadió en una porción butóxido-terc de potasio (3.60 mL de una solución 1M THF, 360 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 1.5 horas. Luego de reposo a temperatura ambiente durante la noche se retiró el solvente y el residuo se diluyó con etilo acetato (60 mL). Los materiales orgánicos se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL) sucesivamente, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener un sólido ámbar. El producto crudo se cromatografió en sílice usando 40% etilo acetao/heptano como eluyente para producir 0.97 g (73%) del producto deseado como un sólido blanco, mp: 111-113°C.



3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol (MD 832106A). Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (8.00 g, 21.6 mmol), HCl (100 mL de una solución 1M éter, 100 mmol) y metanol (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se concentró y el sólido se trituró con metanol/éter para producir 5.84 g (88%) del producto deseado como un polvo blanco, mp: 242-243°C.

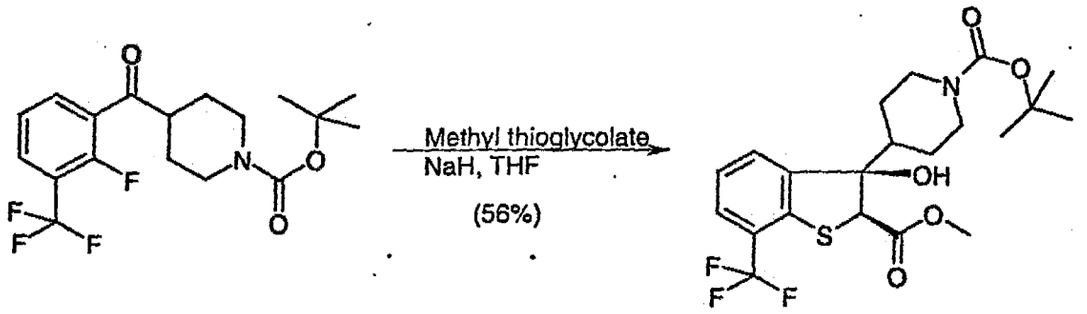
Ejemplo 43



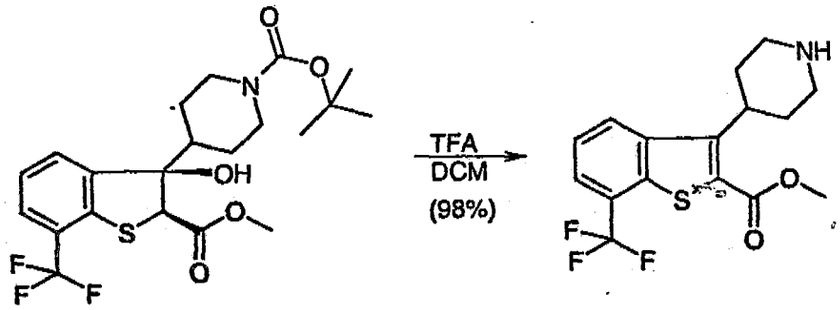
(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropi}-metanona (A002437360). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente. Se obtubo 3R-imidazol-1-ilmetil-piperidina medainte el método descrito por Guzi y colaboradores, WO 0037458.

Ejemplo 44

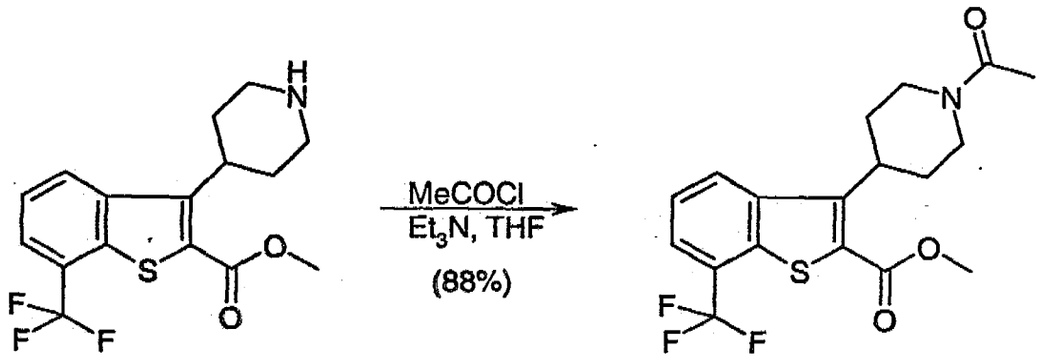
7-trifluorometil benzo[b]tienil piperidina



Ester terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 832712). A una solución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido 4-(2-fluoro-3-trifluorometil-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (9.00 g, 24.0 mmol), metilo tioglicolato (2.40 mL, 26.8 mmol) y THF anhidro (200 mL) bajo nitrógeno se le añadió en una porción NaH (1.15 g de una dispersión 60% aceite, 28.7 mmol). Luego de cesar la evolución de gas la reacción se agitó a 55°C. Después de 100 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etilo acetato (500 mL). La mezcla se lavó con agua (300 mL) y salmuera (300 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró paraproducir un sólido blanco pegajoso. La trituración con 20% etilo acetato/heptano produjo 6.20 g (56%) del producto deseado como un polvo blanco.

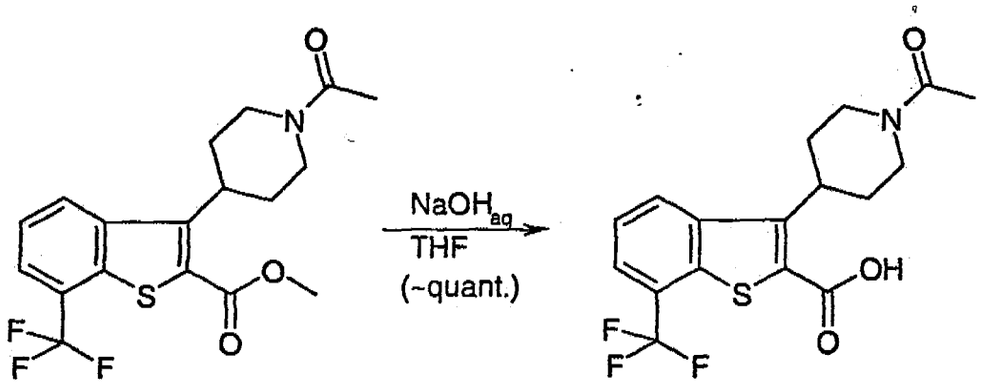


Ester metílico de ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución a temperatura ambiente de éster terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxicarbonil-7-trifluorometil-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (6.00 g, 13.0 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (30 mL) produciendo una rápida evolución de gas. Luego de 3 minutos la reacción se agitó a 40°C durante 5.5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente la reacción se virtió en 20% carbonato de potasio acuoso (400 mL) y se extrajo con DCM (2x200 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se retiró para producir un aceite espeso. Luego de secr bajo vacío elevadose obtuvieron 4.37 g (98%) del producto deseado como una espuma blanca.

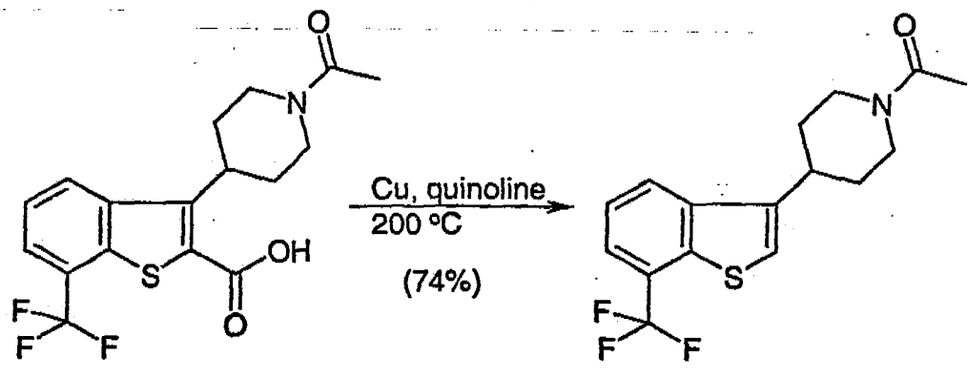


Ester metílico de ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución a temperatura ambiente de éster metílico de ácido 3-piperidin-4-il-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4.37 g,

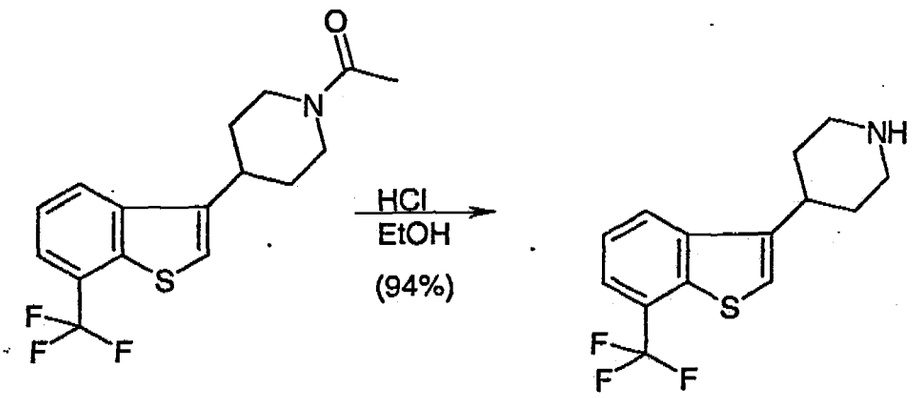
12.7 mmol), trietilamina (2.70 mL, 19.4 mmol) y THF anhidro (80mL) bajo nitrógeno se le añadió en una porción cloruro de acetilo (1.10 mL, 15.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con etilo acetato (300 mL) y se lavó con agua (150 mL) y salmuera (150 mL) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se retiró el solvente. El residuo se cromatografió sobre sílice, eluyendo con 10% metanol(etilo acetato, para producir 4.28 g (88%) del producto deseado como un sólido blanco, mp: 155.2°C.



Acido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una solución de éster metílico de ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluoro-metil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4.10 g, 10.6 mmol) en THF (25 mL) se le añadió 0.5 N hidróxido de sodio acuoso (23.4 mL, 11.7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Luego de 18 horas la reacción se acidificó con 1N HCl (200 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2x100 mL). Los materiales orgánicos se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir 4.13 g de producto deseado como una espuma blanca.

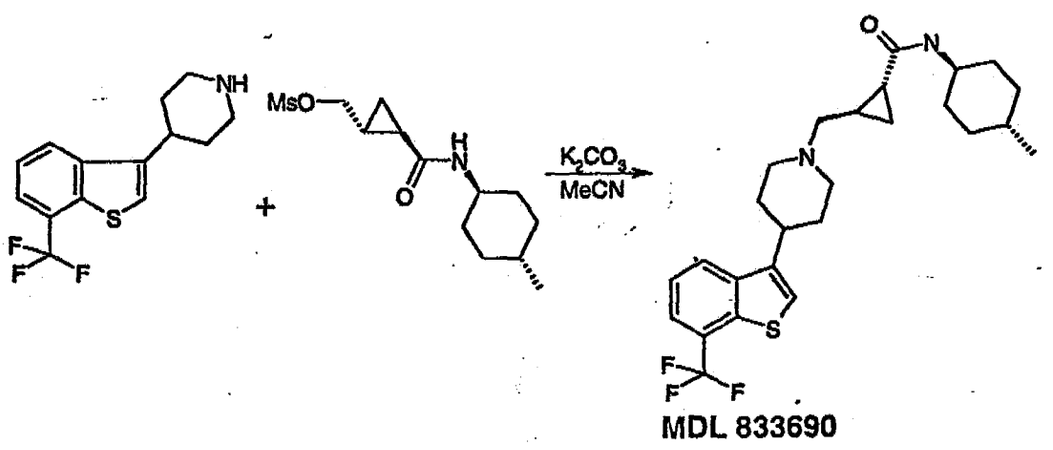


1-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (MDL 832823). Una mezcla de ácido 3-(1-acetil-piperidin-4-il)-7-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (4.13 g, 11.1 mmol), polvo de cobre (0.706 g, 11.1 mmol) y quinolina (20 mL) se calentó a 200°C bajo nitrógeno. Después de 10 minutos no se observó ninguna evolución de gas y la reacciónse enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con etilo acetato (100 mL), se filtró a través de un lecho de celita y el filtrado selavó con 1N HCl (2x100 mL), 5% carbonato de potasio acuoso (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL) sucesivamente. Los materiales orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un aceite ámbar. El aceite se cromatografió sobre sílice, eluyendo con 10% metanol(etilo acetato para producir 2.69 g (74%) del producto deseado con un sólido marrón.



4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina. Una mezcla de 1-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-il]-etanona (2.95 g, 9.01 mmol), HCl concentrado (30 mL) y etanol se calentó a 80°C durante 18 horas. Después de enfríamiento atemperatura ambiente, la reacción se basificó con 20% carbonato de potasio acuoso (150 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (2x100 mL). Las materias orgánicas se lavaron con agua (100 mL), se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron para dar 2,42 g (94%) del producto deseado como un sólido ceroso.

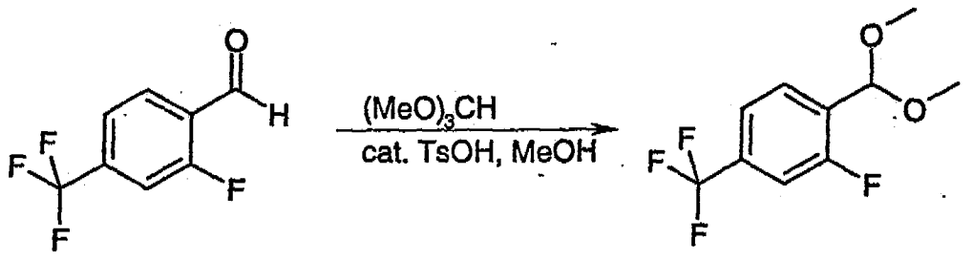
Ejemplo 45



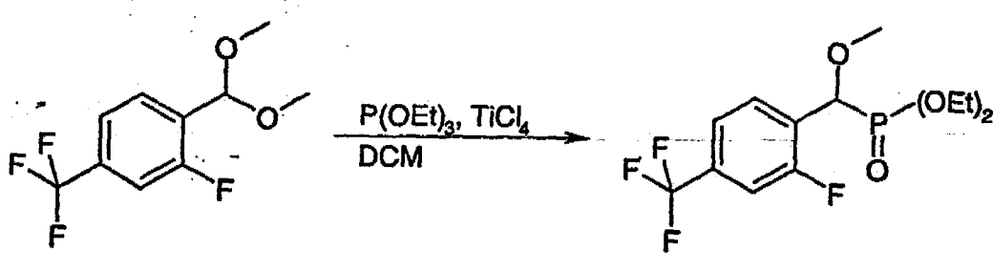
MDL 833690

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(7-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833690). El obejtivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito arriba.

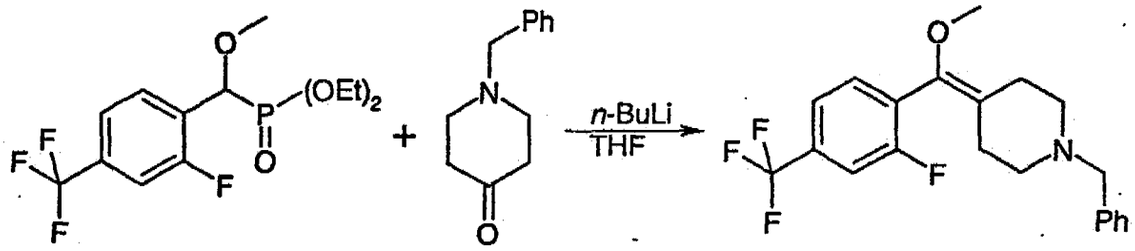
Ejemplo 46



1-dimetoximetil-2-fluoro-4-trifluorometil-benzeno. Una solución de 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehido (10.0 g, 52.0 mmol), trimetil ortoformato (55.0 g, 520 mmol) y una cantidad catalítica de ácido p-tolueno sulfónico (5 mol%) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución resultante se saturó con la dición de Na_2CO_3 sólido y se agitó durante 15 minutos. Luego la mezcla se filtró y la solución se evaporó. El residuo se diluyó con éter y se evporó, produciendo 12.1 g (98%) del producto deseado como un aceite.

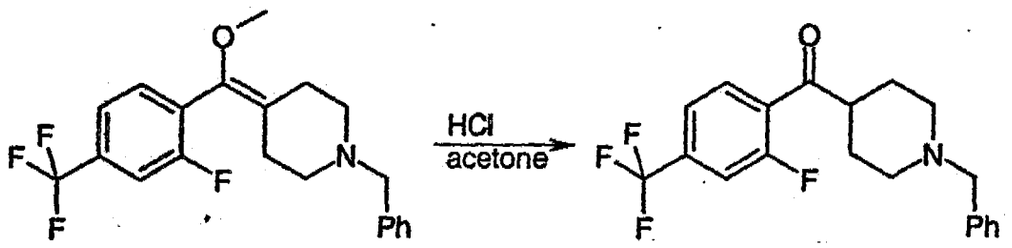


Ester dietílico de ácido [(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metil]-fosfínico. A una solución de 1-dimetoximetil-2-fluoro-4-trifluorometil-benzeno (5.0 g, 21.0 mmol) y $P(OEt)_3$ (4.18 g, 25.2 mmol) en CH_2Cl_2 (42 mL) enfriada a -78°C se le añadió por porciones tetracloruro de titanio (42 mL, 42 mmol, 1 M en DCM). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 horas y luego se amortiguó con la adición de agua (10 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó mediante cromatografía (1:1; EtOAc/DCM) produciendo 6.1 g (85%) del producto deseado.

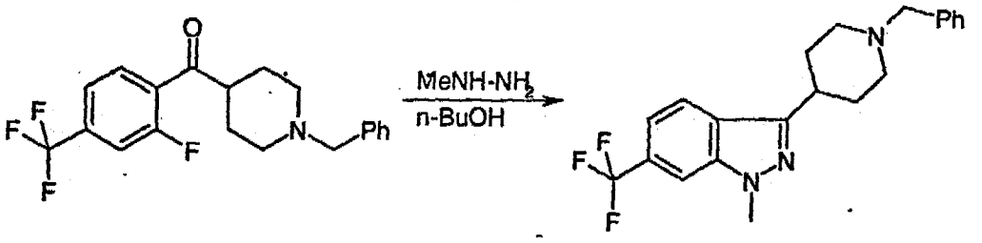


1-benzil-4-[(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)metoxi-metileno]-piperidina. A una solución de éster dietílico de ácido [(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metoxi-metil]-fosfínico (16.1 g, 46.5 mmol) en THF (200 mL) enfriada a -78°C se le añadió gota a gota n-butil litio(32.1 mL, 51.5 mmol). A la solución resultante se le añadió gota a gota una solución de 1-benzil-4-piperidona (9.71 g, 5.15 mmol) en THF (20 mL). La mezcla sea gitó a -78°C durante 3 horas y luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre agua (50 mL) y ETOAc (200 mL) y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (elución de gradien-

te, heptano a 40% EtOAc en heptano) para obtener 9.9 g (56%) del producto deseado en forma de un aceite.

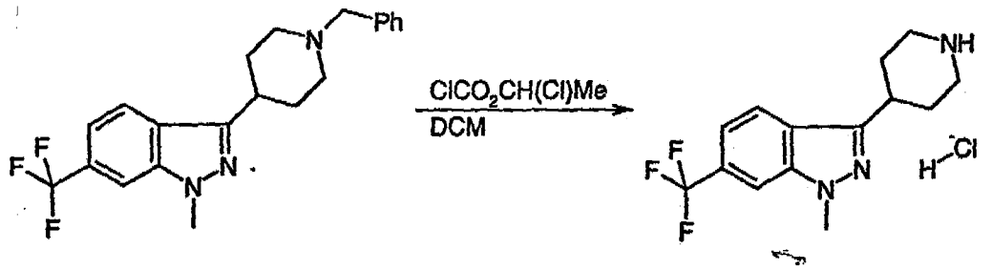


(1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona. Una solución de 1-benzil-4-[(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)metoxi-metileno]-piperidina (9.9 g, 26.1 mmol) en acetona (100 mL) y HCl concentrado (10 mL) en un recipiente sellado se basificó con la adición de 3N NaOH. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x200 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, produciendo 8.8 g (92%) del producto deseado en forma de un sólido.



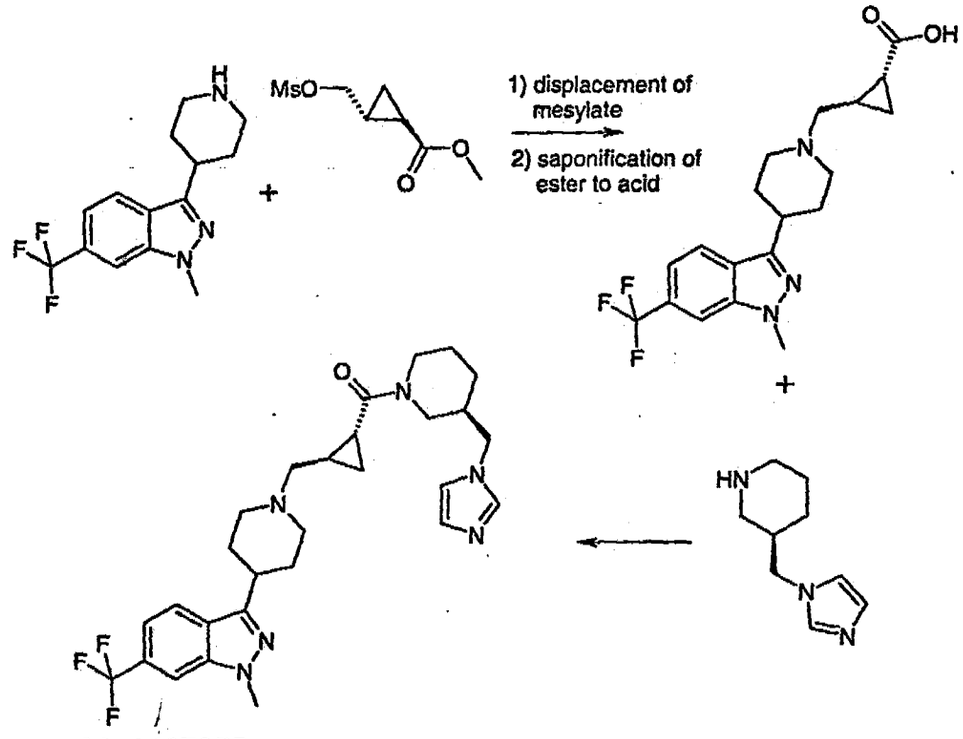
3-(1-benzil-piperidin-4-il)-1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol (MDL 833796). Una solución de (1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (2.0 g, 5.46 mmol), metilhidrazina (327 mg, 7.10 mmol) y n butanol (22 mL) se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con

$NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sultato de magnesio, se filtraron y se evaporaron paraproducir 1.68 g (82%) del producto deseado en forma de un aceite.



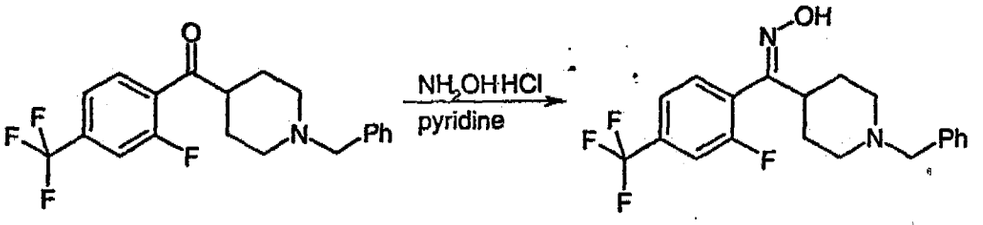
Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-6-trifluorometil-1H-indazol (MDL 833799A). Al 3-(1-benzil-piperidin-4-il)-1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol (1.41 g, 3.78 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió 1-cloroetil cloroformato (0.49 mL, 4.50 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego las materias volátiles se retiraron al vacío. EL residuo se sumergió en metnaol (20 mL) y la solución resultante se calento a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la solución se evaporó. El residuo se sumergió en EtOAc y el producto sólido se recolectó mediante filtración, produciendo 1.03 g (86%) de la sal de HCl en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 47

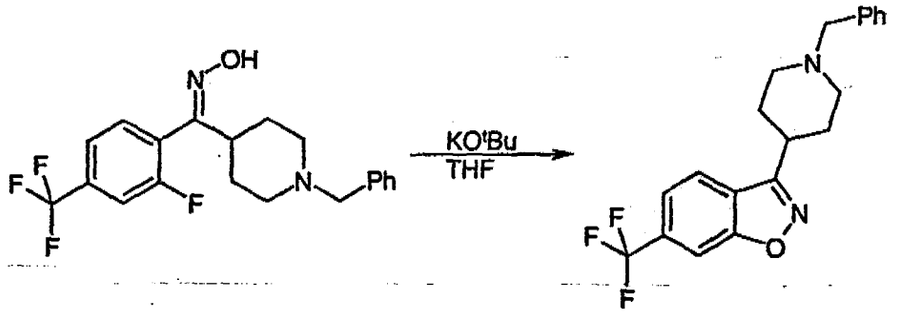


(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(1-metil-6-trifluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002437253). El obejtivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente. El material de partida 3R-imidazol-1-ilmetil-piperidina se obtuvo mediante el método descrito por Guzi y colaboradores, WO 0037458

Ejemplo 48

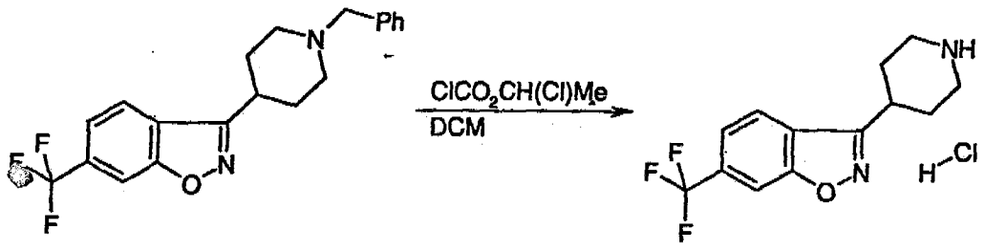


(1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona oxima. Una mezcla de (1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (5.0 g, 13.66 mmol), hidrocloruro de hidroxilamina (1.1 g, 16.39 mmol) y piridina (50 mL)se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la mezcla se destiló para retirar la piridina (35 mL). El residuo sólido se lavó con heptano y luego con éter. Se hizo partición del sólido resultante entre una solución satura de $NaHCO_3$ y EtOAc. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo sólido se lavó con 3:1 heptano/EtOAc y se secó al vacío para obtener 2.1 g (40%) del producto deseado como un sólido blanco.



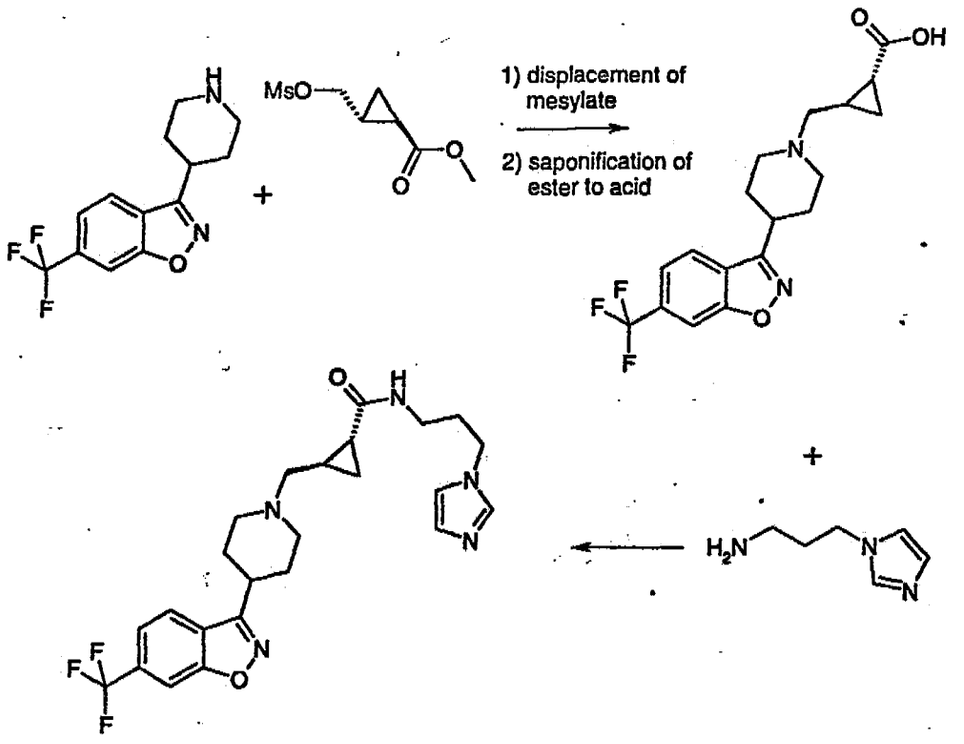
3-(1-benzil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]isoxazol. A una mezcla a temperatura ambiente de (1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona oxima (2.1 g,

5.1 mmol) en THF (20 mL) bajo nitrógeno se le añadió en una porción butóxido-terc de potasio (5.78 mL de una solución 1M THF, 5.78 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego se hizo partición de la mezcla entre agua (60 mL) y etilo acetato (60 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato d emagnesio, se filtraron y se concentraron para dar 1.9 g (96%) del producto deseado.



Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol. Al 3-(1-benzil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]isoxazol (1.9 g, 5.27 mmol) en DCM (26 mL) se le añadió 1-cloroetil cloroformato (0.69 mL, 6.33 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo se sumergió en metanol (25 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó la solución. El residuo se sumergió en EtOAc y el produto sólido se recolectó mediante filtración, produciendo 1.2 g (74%) de la sal de HCl en forma de un sólido blanco.

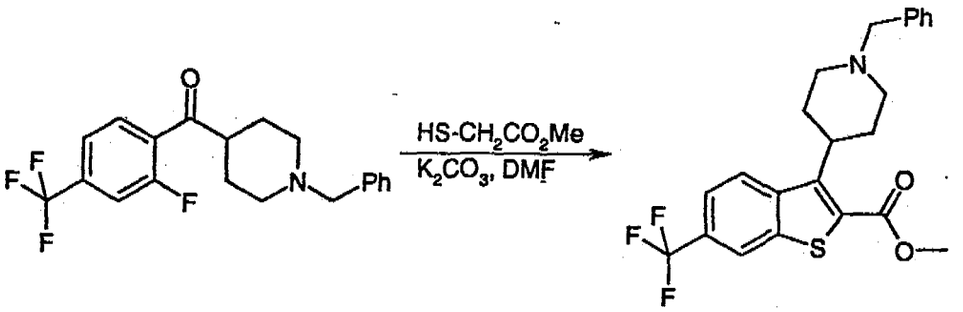
Ejemplo 49



A002287765

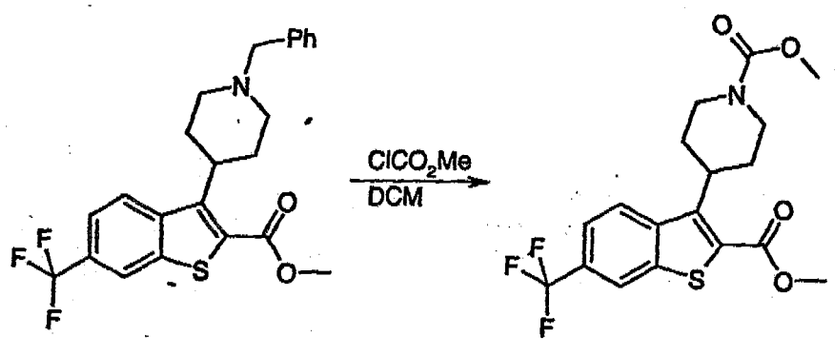
(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(6-trifluorometil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002287765). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente

Ejemplo 50

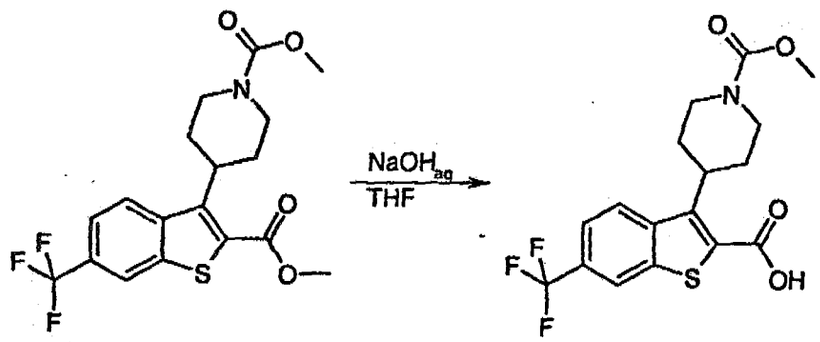


Ester metílico de ácido 3-(1-benzil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (MDL 833803). A una solución a temperatura ambiente de (1-benzil-piperidin-4-il)-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-metanona (7.5 g, 20.5 mmol), metil tioglicclato (2.0 mL, 22.5 mmol) y DMF (100 mL) se le añadió K_2CO_3 (5.65 g, 41.0 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etilo acetato (500 mL). La mezcla se lavó con agua (2x300 mL) y salmuera (300 mL) sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se retiró para

producir un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía (30% EtOAc en heptano), produciendo 5.91 g (67%) en forma de un sólido.

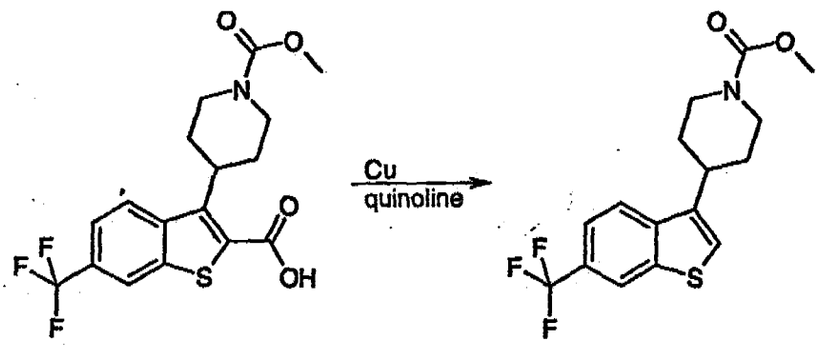


Ester metílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico. A una solución de éster metílico de ácido 3-(1-benzil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5.9 g, 13.6 mmol) en DCM (50 mL) se añadió metil cloroformato (1.26 mL, 16.3 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante la noche y luego las maerias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con heptano para producir 4.2 g (77%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

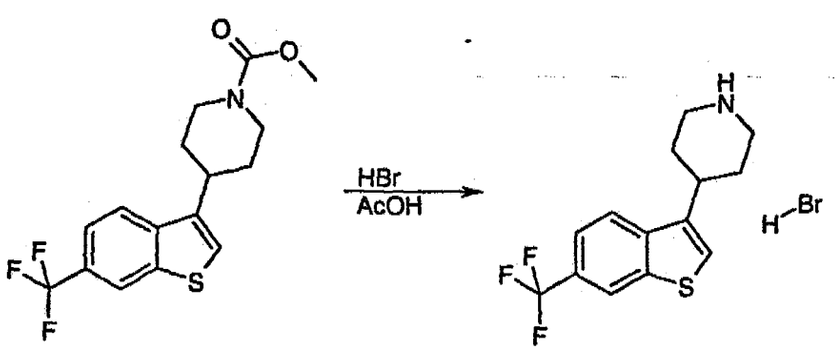


Ester metílico de ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico. A una solución agitada de éster metílico de ácido 4-(2-metoxicarbonil-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (1.1 g, 2.7 mmol) en THF (7.0 mL) se le añadió 1N NaOH (2.97 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche y luego la mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se lavó con éter (100 mL).

La capa acuosa se acidificó con la adición de 3N HCl y el producto se extrajo con EtOAc (2x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron, produciendo 960 mg (92%) del producto deseado como un sólido blanco.



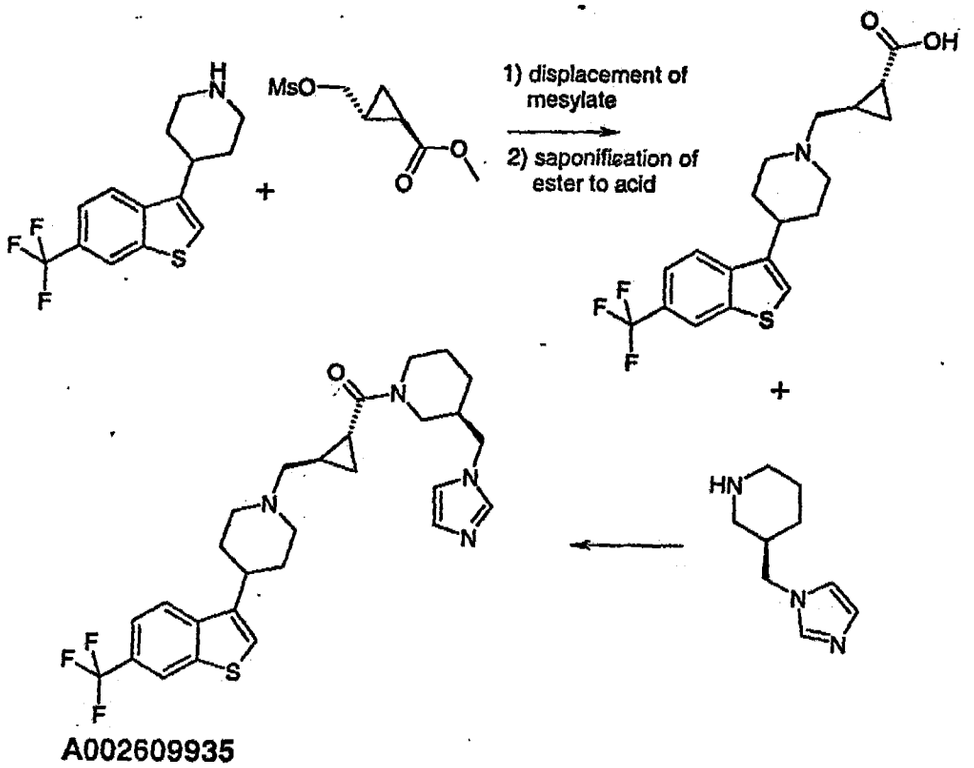
Ester metílico de ácido 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico. Una mezcla de éster metílico de ácido 4-(2-carboxi-6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (4.3 g, 11.1 mmol) y cobre (705 mg, 1.1 mmol) en quinolina (28 mL) se calentó a 200°C durante 45 minutos. Luego de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. EL filtrado se lavó con 5% HCl (2x20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se separó mediante cromatografía (30% EtOAc en heptano), produciendo 3.14 g (82%) del producto como un sólido blanco.



Hidrobromuro de 4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina. Una mezcla de éster metílico de ácido 4-(6-

trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidina-1-carboxílico (3.1 g, 9.0 mmol) en HBr (45 mL, 30% en ácido acético) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego las materias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y el producto se recolectó mediante filtración, produciendo 3.09 g (94%) del producto como un sólido blanco.

Ejemplo 51

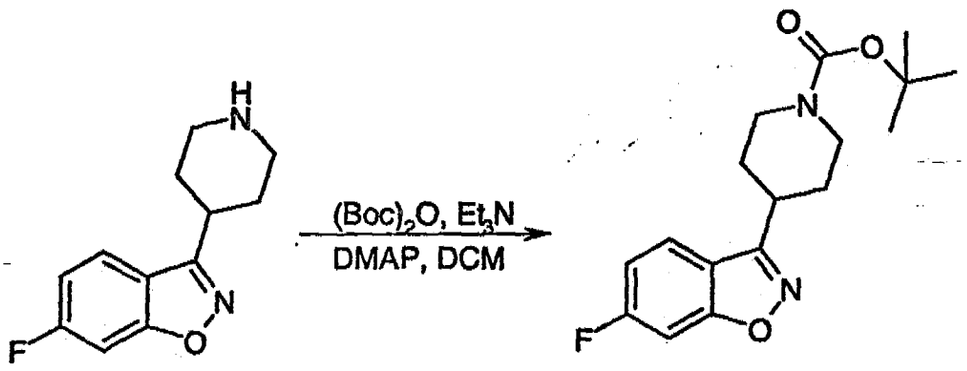


A002609935

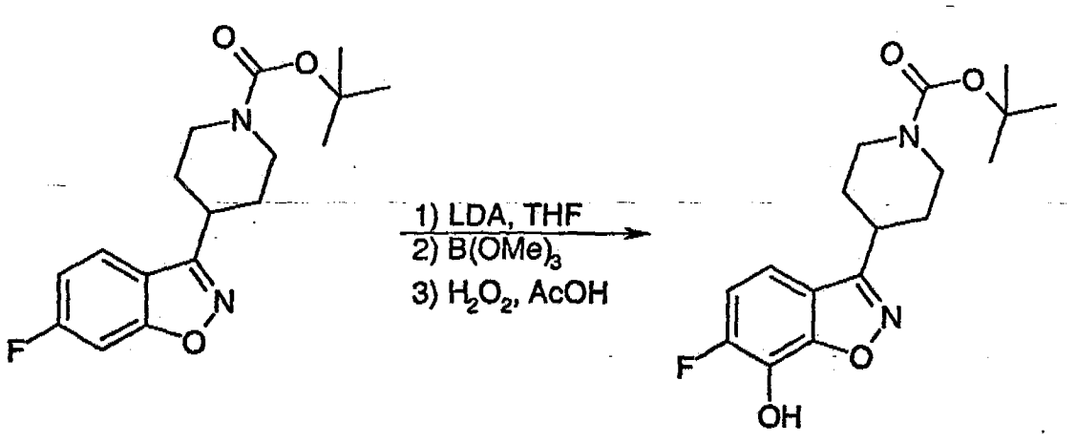
(3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(6-trifluorometilbenzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropil}-metanona (A002609935. El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente. El material de partida 3R-imidazol-1-ilmetil-piperidina se obtuvo me-

diante el método descrito por Guzi y colaboradores, WO 0037458.

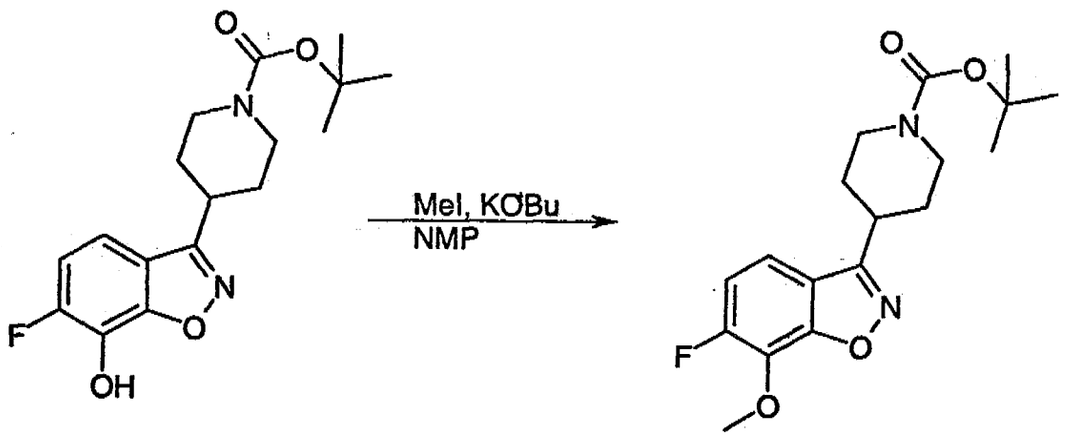
Ejemplo 52



Ester terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 811778). A una suspensión agitada de 4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina (1.00 g, 454 mmol) en diclorometano seco (10.0 mL) se le añadió trietilamina (0.95 mL, 6.82 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0.454 mmoles) y di-butil-terc dicarbonato (1.98 g, 9.09 mmoles). Luego de la adición de di-butil-terc dicarbonato evolucionó espontáneamente gas durante varios minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego la solución se diluyó en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con agua (10 mL), 10% HCl_{ac} (10 mL), agua (10 mL), $NaHCO_3$ saturado (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL) y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. El residuo se recristalizó de éter, produciendo 1.31 g (90%) como un sólido cristalino blanco, mp 117-188!C. Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_2FO_3$: 63.74% C, 6.61% H, 8.74% N. Encontrado: 63.66% C, 6.64% H, 8.73% N.

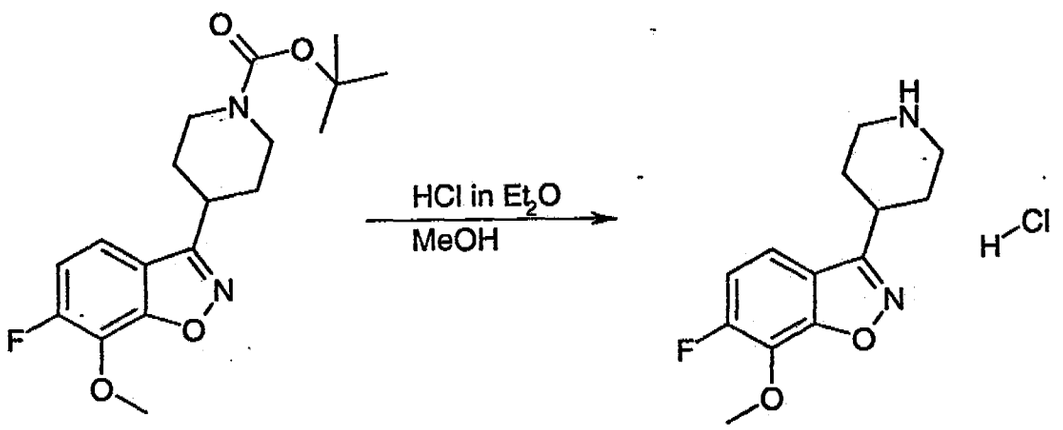


Ester terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-7-hidroxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 811820). A una Suspensión agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (1.00 g, 3.13 mmol) en tetrahidrofurano seco (31.3 mL) enfriada a -78°C se le añadió litio diisopropilamida (1.72 mL, 3.35 mmoles). La solución resultante se agitó a 78°C durante 2 horas y luego se añadió trimetilborato (0.44 mL, 3.84 mmoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas y luego se añadió hidrógeno peróxido (2.00 mL) y ácido acético (1.00 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la mezcla se amortiguó con NH_4Cl_{ac} (20 mL) y 10% HCl_{ac} (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (4x50 mL), Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgS_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó mediante cromatografía de columna (1:1; Et_2O/Pet. éter), produciendo 0.619 g (59%) del fenol como un sólido cristalino blanco, mp 169-170°C. Análisis calculado para $C_{17}H_{21}N_2FO_4$: 60.70% C, 6.29% H, 8.33% N. Encontrado: 60.72% C, 6.15% H, 8.22% N.



Ester terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (MDL 811841). A una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-7-hidroxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-

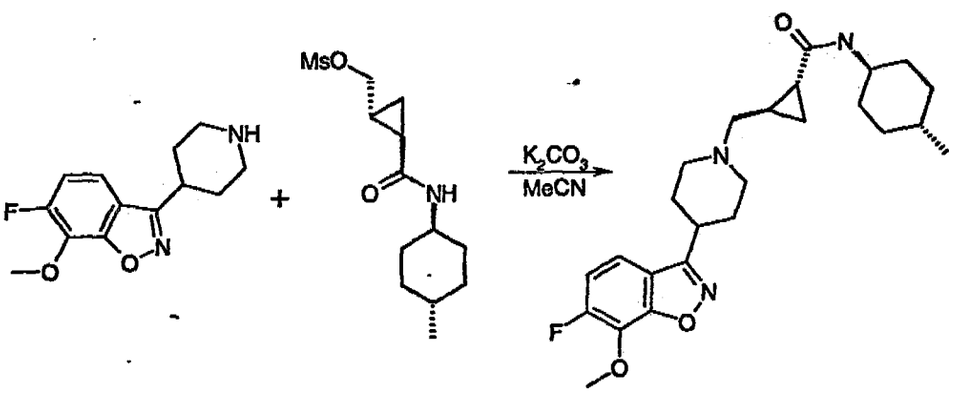
carboxílico (1.28 g, 3.80 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (33 mL) se le añadió butóxido-terc potasio (2.09 g, 17.12 mmoles). La solución rojo intensa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y luego la racción se amortiguó con agua (55 mL) y se acidificó con HCl_{ac}. La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (4x110 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (110 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron. El residuo se separó mediante cromatografía de columna(1:1; Et_2/Pet. éter), produciendo 1.2 g del éter metílico. El producto sólido blanco se purificó adicionalmente mediante recristalización de 1:1; $Et_{20}O$/Pet. éter, produciendo 963 mg (72%) de un sólido cristalino blanco, mp 94-96°C. Análisis calculado para $C_{18}H_{23}N_2FO_4$: 61,70% C, 6.62% H, 7.99% N. Encontrado: 61.75% C, 6.73% H, 7.94% N.



Hidrocloruro de 6-fluoro-7-metoxi-3-piperidin-4-il-benzo[d]isoxazol (MDL 811998). A una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (4.00 g, 11.43 mmol) en ácido hidroclórico seco enéter dietílico (100 mL) se le añadió metanol (7.62 mL). La solución resultante se agitó a tempertura ambiente durante 5 horas, formándose un precipitado sólido blanco. La suspensión resultante se filtró y el sólido blanco se lavó totalmente con éter, produciendo 1.76 g del producto deseado como un sólido blanco. El licor madre se precipitó, produciendo 0.94 g adicionales del producto, proporcionándose

así untotal de 2.70 g (83%) del producto deseado en forma de un sólido blanco puro, mp 246-248°C.

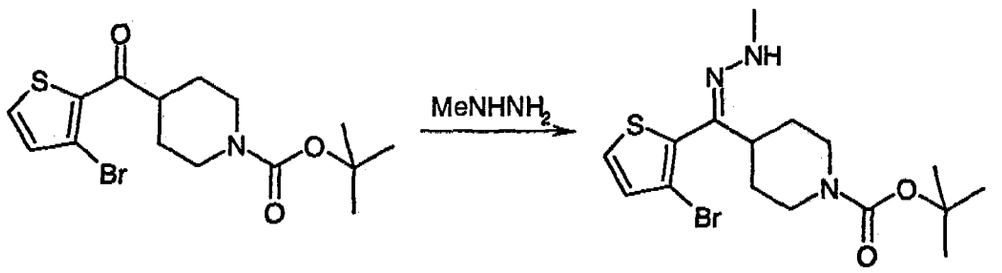
Ejemplo 53



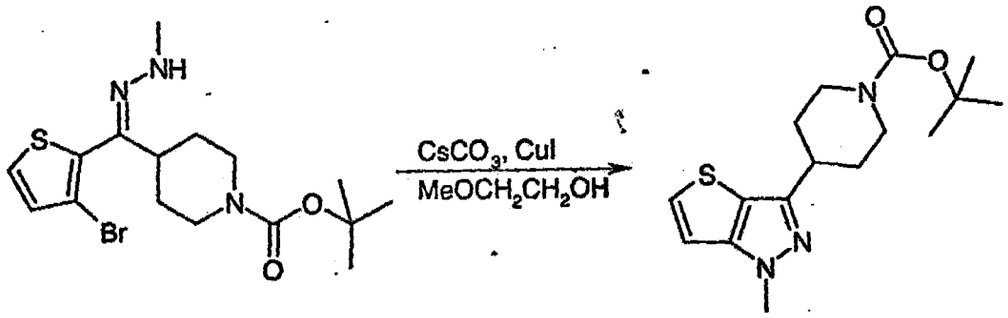
MDL 831361

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 831361). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito arriba.

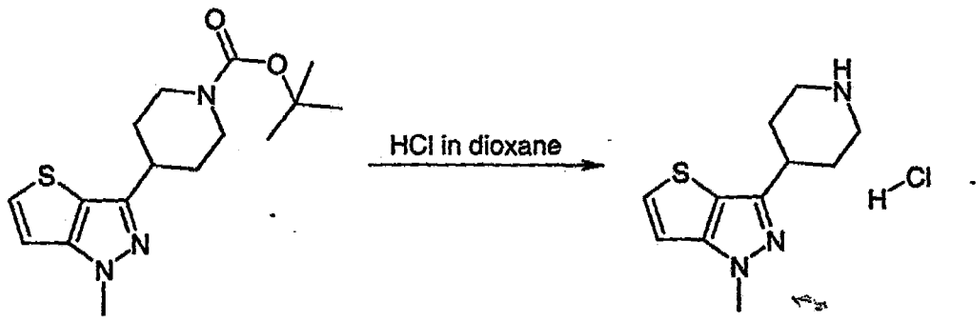
Ejemplo 54



Ester terc-butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil]-piperidina-1-carboxílico. Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (1.96 g, 5.2 mmol) en metilhidrazina (2mL) se calentó a 75°C durante la noche. El exceso de metil hidrazina se retiró entonces con una bomba de vacío. El residuo se purificó medainte cromatografía (eluyendo con 0-8% de MeOH en DCM), produciendo 0.95 g (45%) del producto deseado.

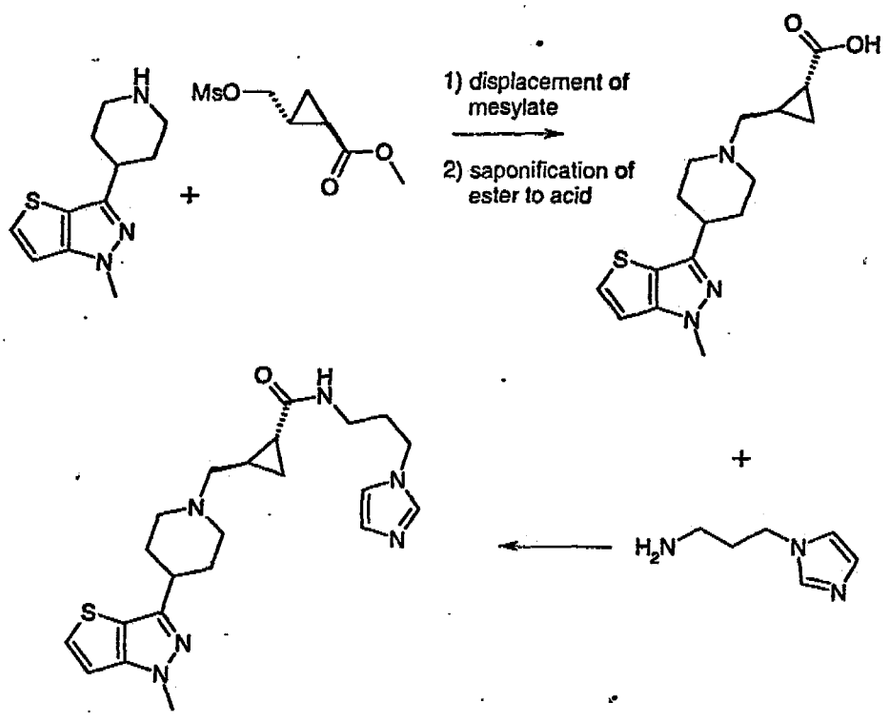


Ester terc-butílico de ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico. Ester terc.butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-(metil-hidrazono)-metil]-piperidina-1-carboxílico (700 mg, 1.74 mmol) se mezcló con CuI (20 mg), $CsCO_3$ (650 mg, 1.15 eq) en metoxietanol (10 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se extrajo en EtOAc y luego se lavó con salmuera y se concentró para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía (eluyendo con 0-10% MeOH en DCM), produciendo 520 mg (68%) del producto deseado.



Hidrocloruro de 1-metil-3-piperidin-4-il-1H-tieno[3,2-c]pirazol (A002436287A). Ester terc-butílico de ácido 4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico (520 mg, 1.6 mmol) se agitó a temperatura ambiente en una solución de HCl (5 mL, 4N HCl en dioxano) durante 4 horas. Las materias volatiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 304 mg (74%) de sólidos en forma de la sal de hidrocloruro deseada.

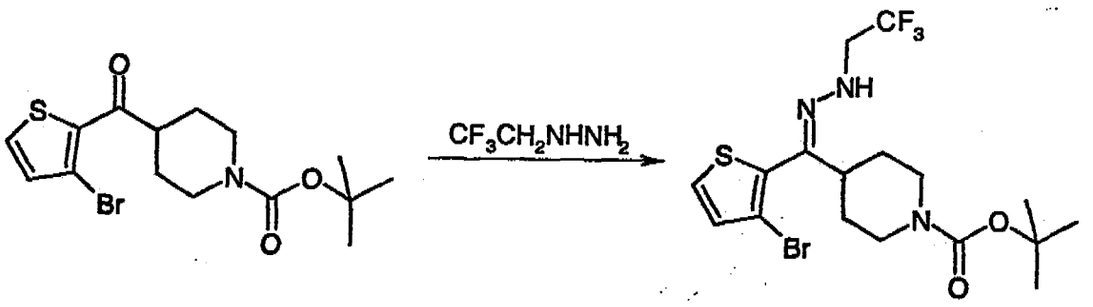
Ejemplo 55



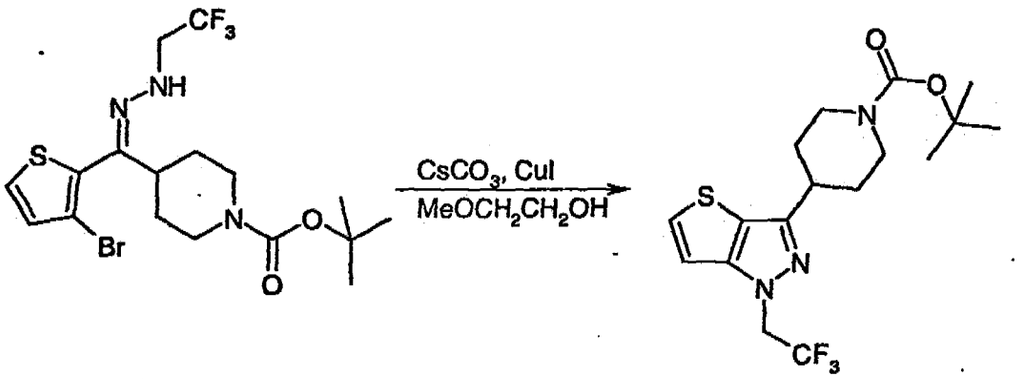
A002436291

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico (A002436291). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente.

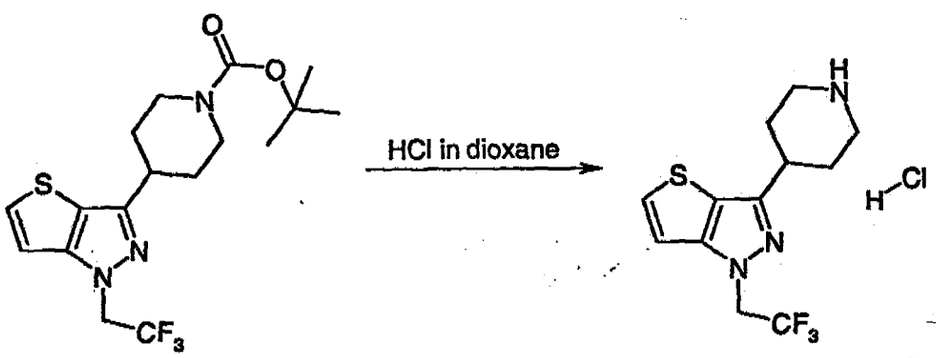
Ejemplo 56



Ester terc-butílico de ácido 4{(3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil}-piperidina-1-carboxílico. A una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-(tiofeno-2-carbonil)-piperidina-1-carboxílico (2.34 g, 6.24 mmol) en n-butanol (20 mL) se le añadió trifluoroetilhidrazina (2.43 g, 12.4 mmol). La mezcla resultante se calento a 110°C durante la noche. Luego las materias volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con 0-10% MeOH en DCM), produciendo 2.41 g (92%) del producto deseado.



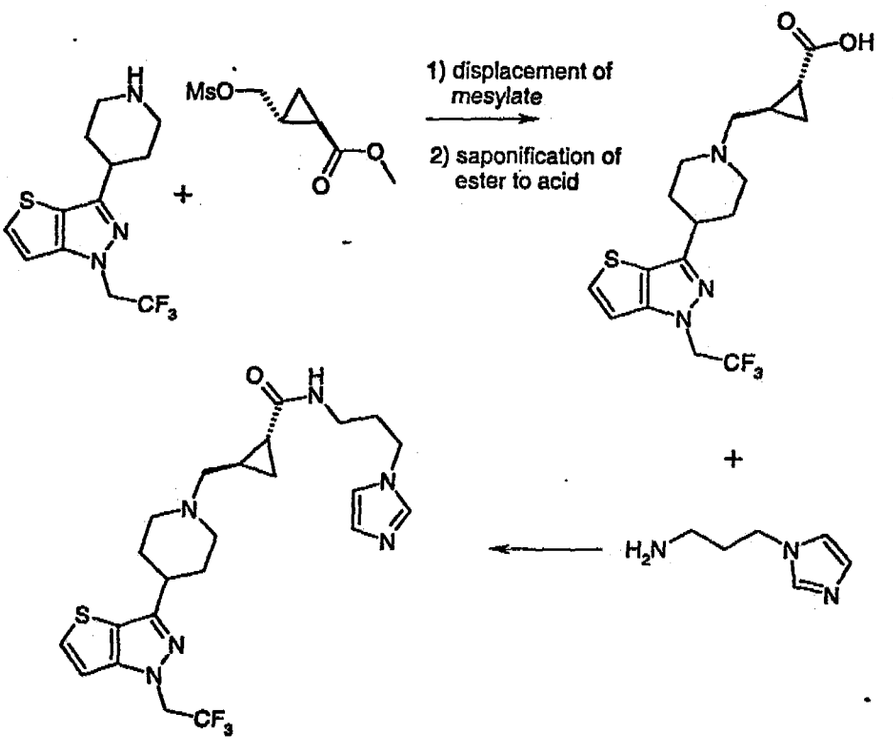
Ester terc-butílico de ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico. Ester terc-butílico de ácido 4{(3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil}-piperidina-1-carboxílico (2.34 g, 4.98 mmol) se mezcló con CuI (50 mg), $CsCO_3$ (1.9 g, 1.2 eq) en metoxietanol (25 mL). La mezcla se calentó a 75°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó luego con EtOAc y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía (eluyendo con 0-10% MeOH en DCM), produciendo 2.03 g (>95%) del producto deseado.



Hidrocloruro de 3-piperidin-4-il-1-(2,2,2-trifluoro.etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol (833906). Ester terc-butílico de ácido 4{(3-bromo-tiofen-2-il)-[(2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazono]-metil}-piperidina-1-carboxílico (1.9 g, 4.87 mmol) se agitó a temperatura ambiente en una solución de HCl (6 mL, 4N HCl en dioxano) durante 4 horas. Las materias volátiles se retiraron

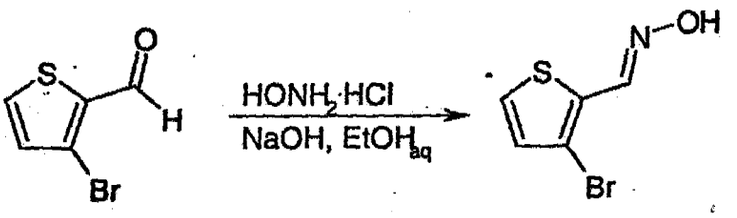
al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 2.1 g de sólidos blancos (74%) como la sal de hidrocloruro deseada.

Ejemplo 57

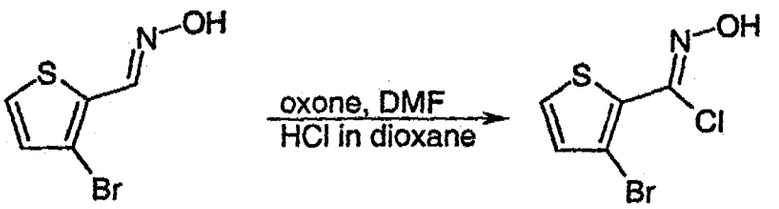


(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-{4-[1-(2,2,20trifluoro-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-iR-ciclopropanocarboxílico (A002287767). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente.

Ejemplo 58

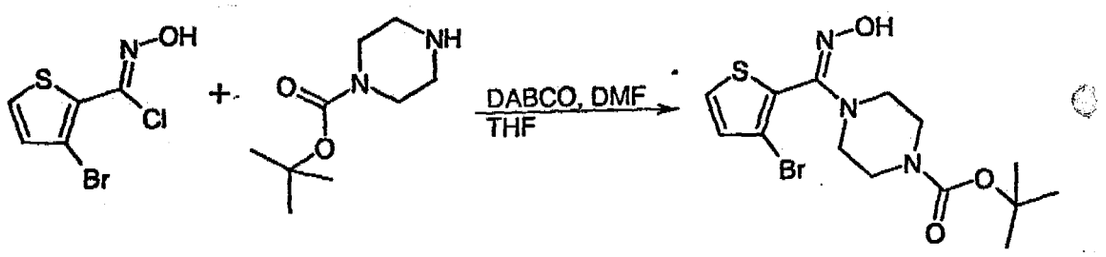


3-bromo-tiofeno-2-carbaldehido oxima. Se añadió en una porción 3-bromotiofeno-2-carbaldehido (28.7 g, 0.15 mol) en etanol (50 mL) a una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (13.8 g, 0.2 mol), hidróxido de sodio (8 g, 0.2 mol) en agua (30 mL) y etanol (100 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo a 0°C durante la noche, formándose un precipitado. La mezcla se diluyó con agua fría (600 ml) y el sólido se recolectó mediante filtración, produciendo 20.5 g (67%). La solución acuosa se extrajo adicionalmente con etilo acetato. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, produciendo 6.9 g adicionales de productocomo un sólido amarillo claro. La producción total fue 27.4 g (89%).

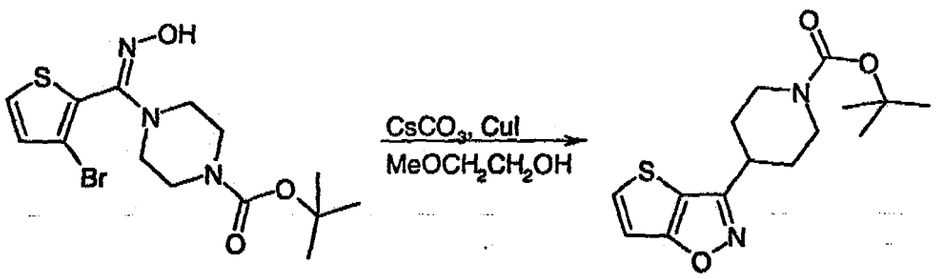


3-bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehido) oxima. A la solución de 3-bromo-tiofeno-2-carbaldehido oxima (10.8 g, 52.4 mmol), hidrógeno cloruro (14.5 mL, 4M en dioxano) en DMF (100 mL) se le cargó con oxono (16.9 g, 1.05 eq) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la solución se virtió en agua y se extrajo con etilo acetato. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad para dar un sólido amarillo (12.68 g, cuantitativo

por peso), que se uso para la siguiente reacción sin purificación adicional.

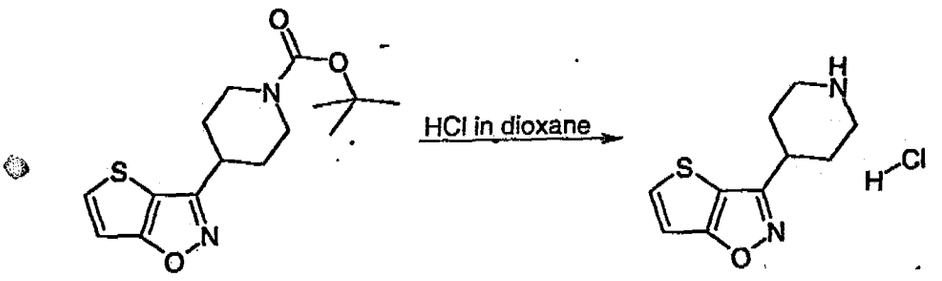


Ester terc-butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina)-1-carboxílico. Una solución de 3-bromo-tiofeno-2-(cloro-carbaldehido) oxima (16.4 g, 68 mmol) en THF (70 mL) se añadió gota a gota a una solución de N-(t-butoxicarbonil)piperazina (14 g, 1.1 eq), DABCO (9.5 g, 1.25 eq) en DMF (100 mL) a 0°C a lo largo de 25 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 3.5 horas y luego se virtió en agua y se extrajo con etilo acetato. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto crudo (30.5 g) se purificó medainte cromatografía (eluyendo con 0-5% de MeOH en DCM), produciendo 24.6 g (85%) del producto deseado.



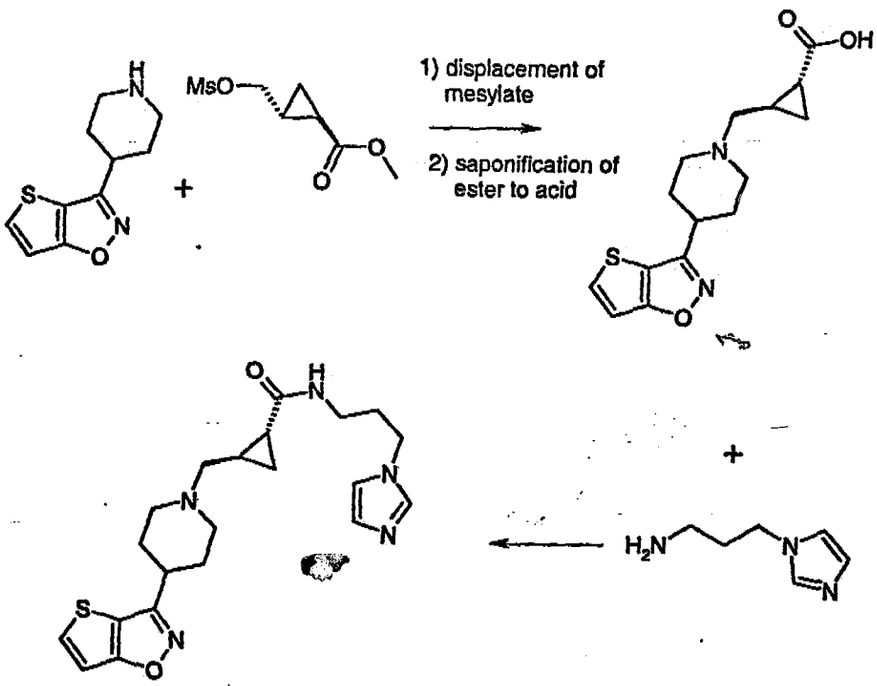
Ester terc-butílico de ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico. Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-[(3-bromo-tiofen-2-il)-hidroxiimino-metil]-piperazina)-1-carboxílico (10.3 g, 26.4 mmol), cesio carbonato (10.7 g, 32.7 mmol), yoduro de cobre (500 mg) en metoxietanol

(200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con etilo acetato y se lavó cona gua. La solución acuosa se extrajo tres veces con etilo acetato. Las capas orgánicas combinadas (total 600 mL) se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía (120 g de gel de sílice, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano), produciendo 5.1 g (62%) delproducto deseado en forma de aceite liviano.



3-piperazin-1-il-tieno[2,3-d]isoxazol. Ester terc.butílico de ácido 4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazina-1-carboxílico (5.0 g, 16.2 mmol) se agitó a temperatura ambiente en un asolución de HCl (25 mL, 4N HCl en dioxano) durante 4 horas. Las materias volátiles se retiraron al vacío y el residuo se trituró con éter (dos veces) para producir 3.3 g de sólidos (84%) como la sal de hidrocloruro deseada.

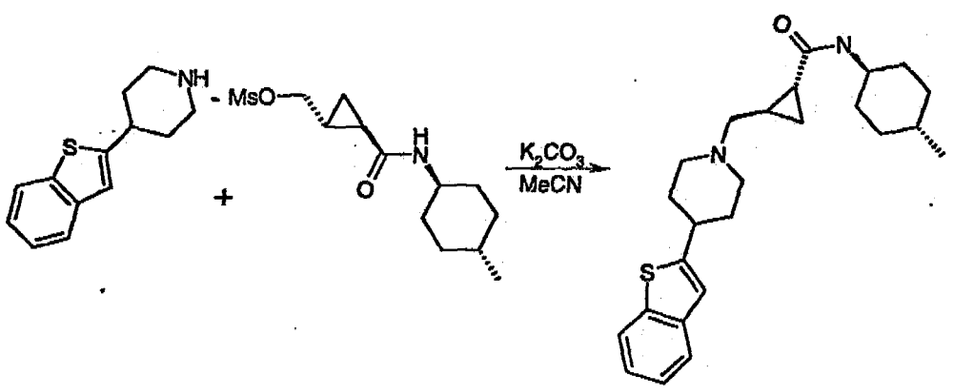
Ejemplo 59



831493

3-(imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropano-carboxílico (MDL 831493). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente.

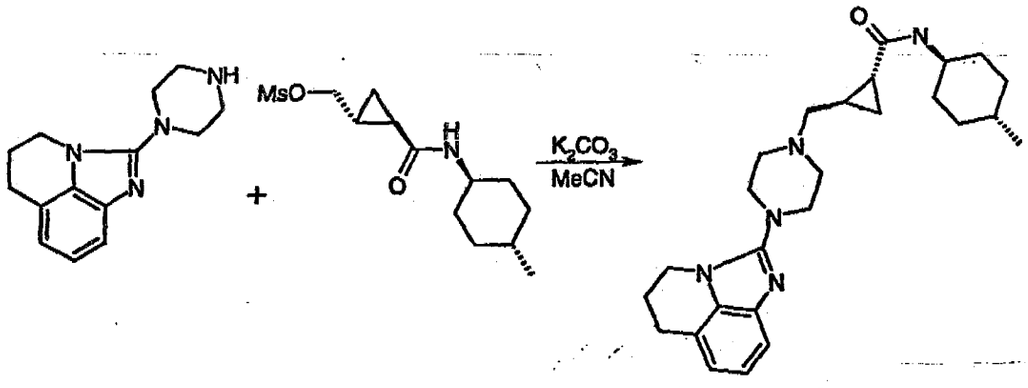
Ejemplo 60



MDL 831148

(trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1R-ciclopropano-carboxílico (831148). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito previamente. 4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidina se obtuvo mediante el método descrito por Bernasconi, DE 2456246.

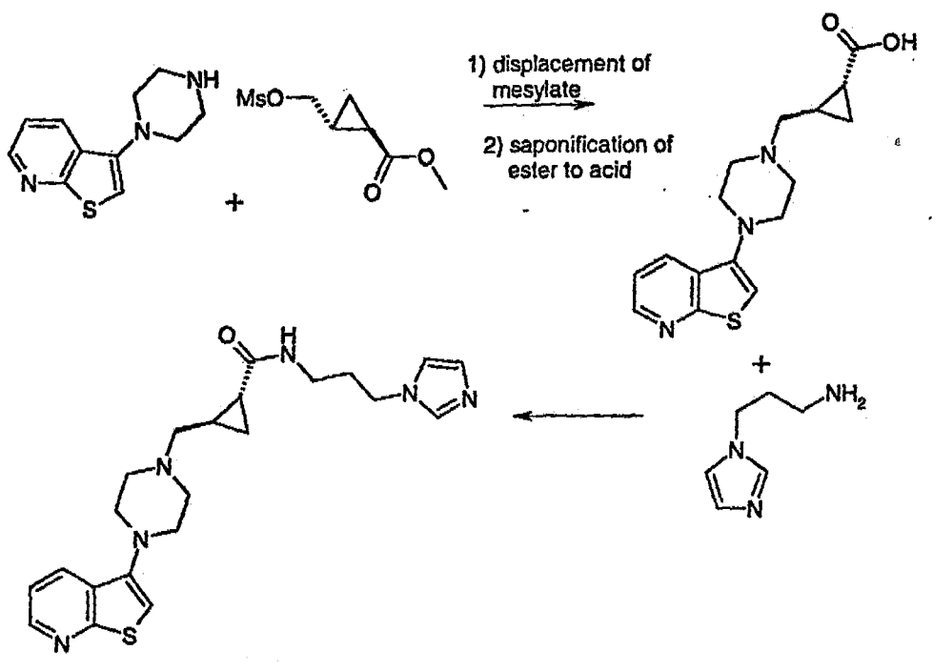
Ejemplo 61



MDL 833699

(trans-4-metilciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazol[4,5,1-ij]quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833699). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito arriba. 2-piperazin-1-il-5,6-dihidro-4H-imidazol[4,5,1-ij]quinolina se obtuvo mediante el método descrito por Glamkowski y Freed, EP 95-113849.

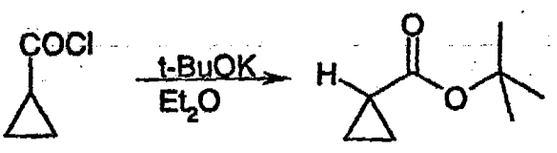
Ejemplo 62



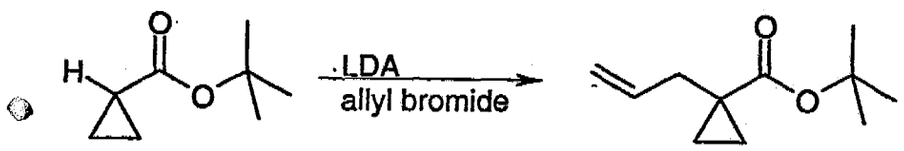
MDL 833821

(3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico (MDL 833821). El objetivo se sintetizó mediante el método análogo al descrito arriba. 3-piperazin-1-il-tieno[2,3-b]piridina se obtuvo mediante el método descrito por Hrib y Jurcak, E.U. 92-942232.

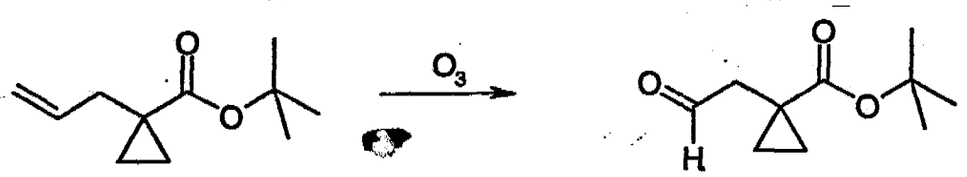
Ejemplo 63



Ester terc-butílico de ácido ciclopropanocarboxílico. A una suspensión agitada de 12.0 g (107.1 mmol) de t-butóxido potasioen 200 mL de éter a 0°C bajo nitrógeno se le añadió 13.4 g (128.6 mmol) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico a lo largo de 5 minutos. Luego de 30 minutos a 0°C la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se virtió en bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó y se concentró cuidadosamente para producir 15.0 g (99%) de un aceite amarillo con el producto de éster deseado.

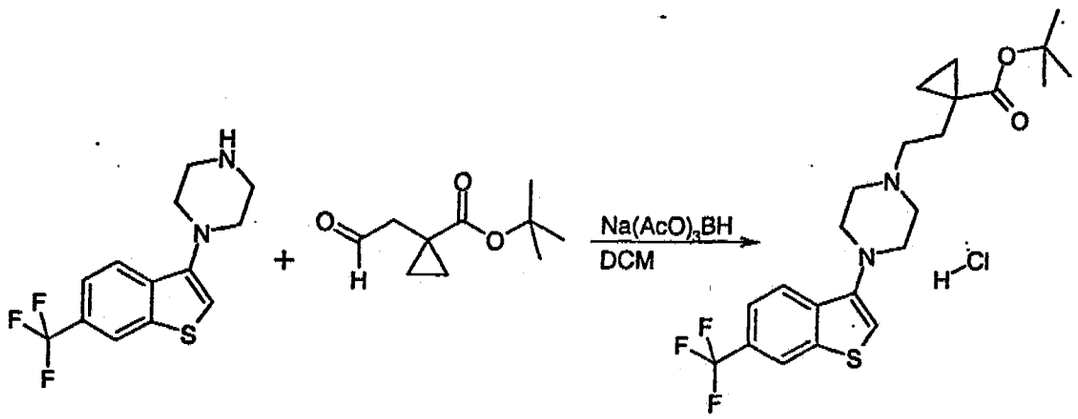


Ester terc-butílico de ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico. Se generó litio diisopropilamina a partir de 7.5 g (58.1 mmol) de diisopropil amina y 23.2 mL de 2.3M n.butil litio en 200 mL de THF a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitación durante 30 minutos a 0°C la solución se llevó a -78°C y se añadió entonces gota a gota a lo largo de 5 minutos 7.5 g (52.8 mmol) de éster terc-butílico de ácido ciclopropanocarboxílico en 30 mL de THF Después de 4 horas se añadió gota a gota a lo largo de 10 minutos 12.8 g (106 mmol) de bromuro de alilo en 30 mL de THF para obtener una solución dorada clara. Se dejó calentar lentamente la solución a temperatura ambiente. Luego de 19 horas la reacción se virtió en solución de cloruro de amonio saturado acuoso, se extrajo con éter, se secó y se concentró para producir un aceite que se purificó mediante destilación Kugelrohr (aprox. 20 mm Hg; 60-75°C horno) para dar 5.4 g (56%) del producto deseado como un aceite incoloro claro.



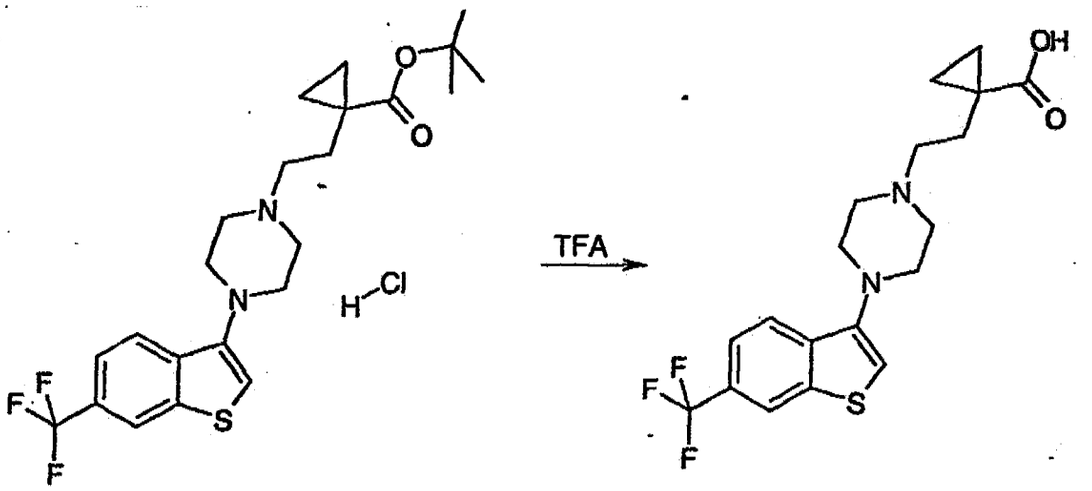
Ester terc-butílico de ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico. Una solución de 5.7 g (31.3 mmol) de éster terc-butílico de ácido 1-alil-ciclopropanocarboxílico en 50 mL de metanol y 50 mL de diclorometano bajo nitrógeno se llevó a -78°C y se le introdujo ozono mediante burbujeo durante 1 hora hasta que el familiar color azul desapareció. Se añadieron tres gotas de piridina seguidas por 2 mL de dimetil sulfuro y se retiró el baño de enfríamiento. Luego de dos horas la reacción se virtió en solución de cloruro de amoni saturada acuosa, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró para producir un rendimiento cuantitativo del deseado aldehido en forma de un aceite.

Ejemplo 64

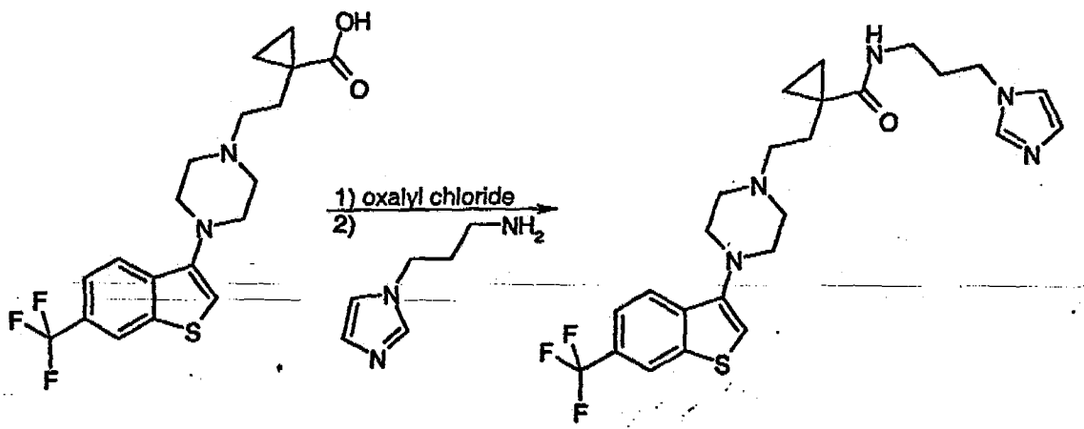


Ester terc-butílico de ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico. A una solución de 4.2 g (14.7 mmol) de 1-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazina en 100 mL de diclorometano bajo hitrógeno se le añadió 3.5 g (19.1 mmol) de éster terc-butílico de ácido 1-(2-oxo-etil)-ciclopropanocarboxílico. Luego de agitar 10 minutos a temperatura ambiente se añadió a porciones 6.5 g (30.7 mmol) de sodio triacetoxiborohidruro. Luego de 30 minutos se añadió 100 mL de 0.5 N hidróxido de sodio acuoso y la reacción se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para producir una pasta. Esta se sumergió en cloruro de hidrógeno

metanólico. La sal así obtenida se recristalizó de etilo acetato/metanol para producir 6.6 g (13.4 mmol) del deseado producto como un polvo blanco mp= 187-9°C.

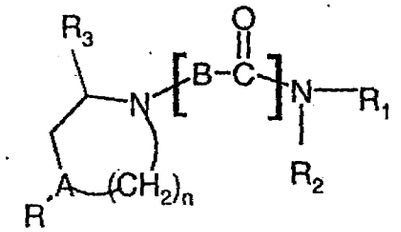


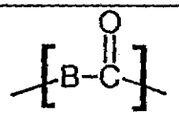
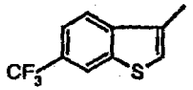
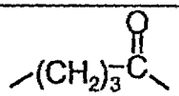
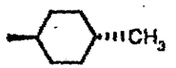
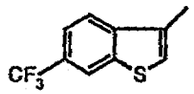
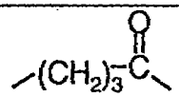
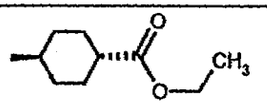
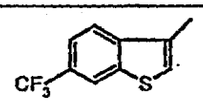
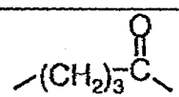
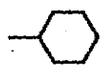
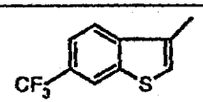
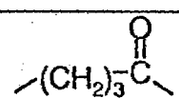
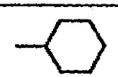
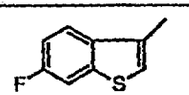
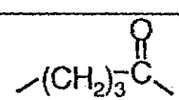
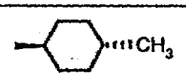
Acido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropano-carboxílico. Se agitó en 10 ml de ácido trifluoroacético 0.7 g (1.54 mmol) de éster terc-butílico de ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropano-carboxílico. Luego de 2 horas la mezcla de reacción se concentró para obtener un aceite que se sumergió en cloruro de hidrógeno metanólico. La sal así obtenida se recristalizó de etilo acetato/metanol para obtener 0.4 g (60%) de polvo blanco como el ácido carboxílico deseado mp= 255-7°C.

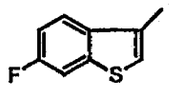
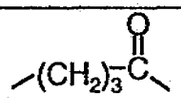
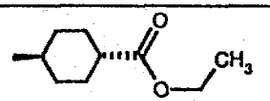
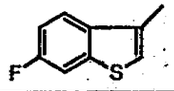
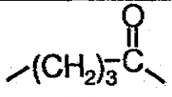
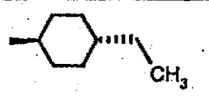
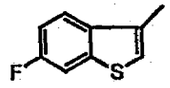
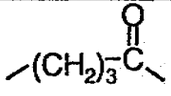
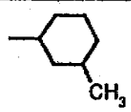
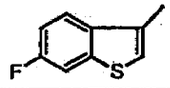
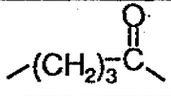
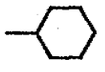
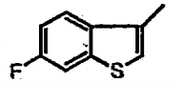
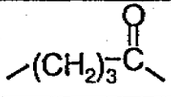
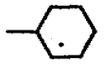
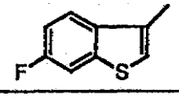
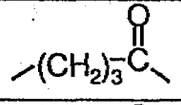
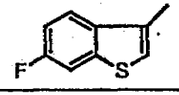
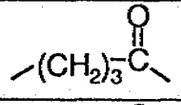
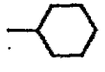
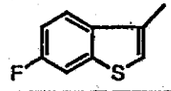
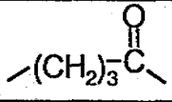
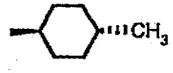
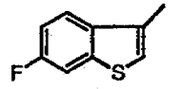
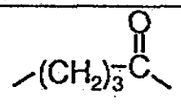
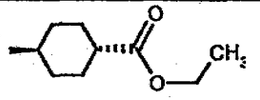
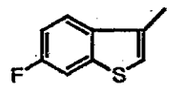
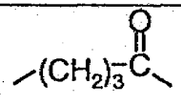
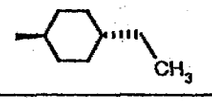
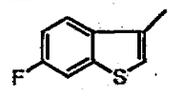
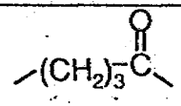
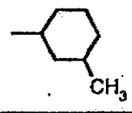


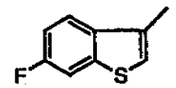
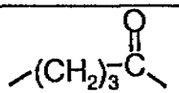
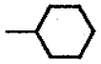
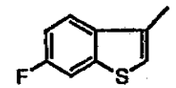
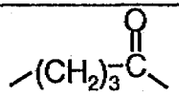
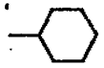
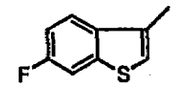
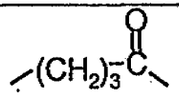
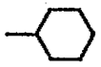
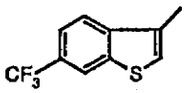
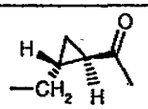
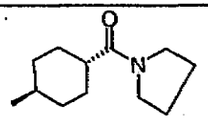
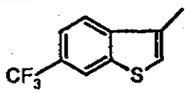
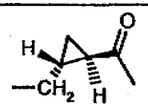
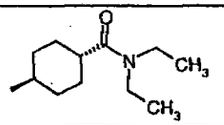
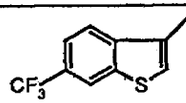
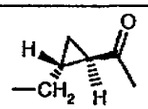
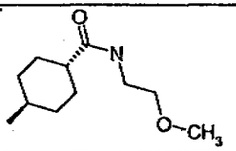
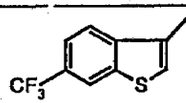
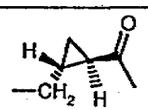
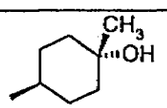
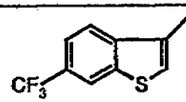
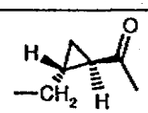
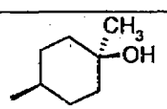
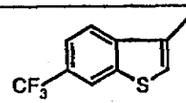
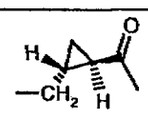
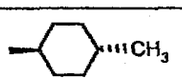
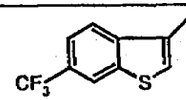
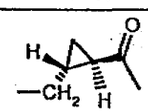
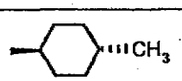
(3-imidazol-1lil-propil)amida de ácido cido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropanocarboxílico (MDL 832231). Una suspensión de 0.17 g (0.39 mmol) de ácido 1-{2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropano-carboxílico en 10 mL de diclorometano bajo nitrógeno se trató con 1 mL de oxalil cloruro seguido de 3 gotas de DMF. Luego de 2 horas la reacción se concentró para obtener un lodo líquido, se diluyó con 10 mL de DMF y se trató con 0.10 g (0.78 mmol) de 1-(3-aminopropil)imidazol seguido de 0.12 g (1.2 mmol) de trietilamina. Luego de 12 horas la reacción se virtió en bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con etilo acetato. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para producir un aceite. La purificaciónc romatográfica dio 0.075 g (38%) del deseado producto final en forma de un aceite.

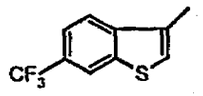
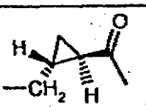
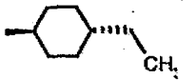
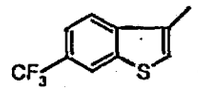
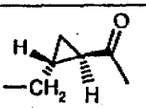
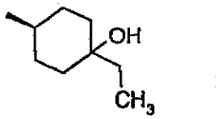
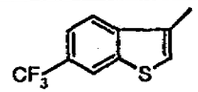
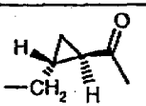
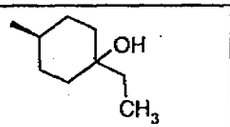
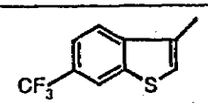
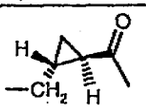
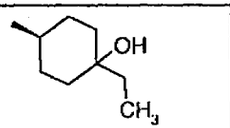
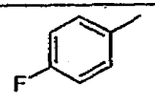
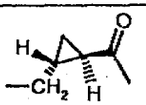
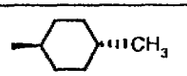
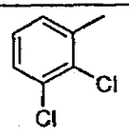
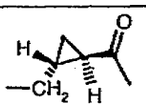
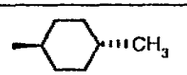
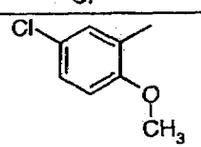
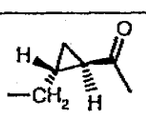
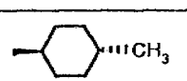
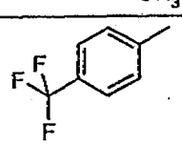
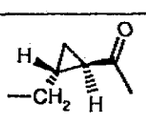
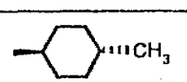
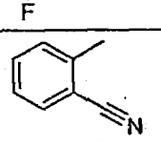
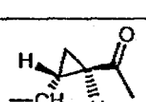
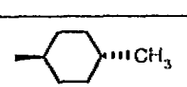
Table 2

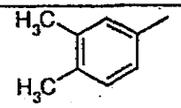
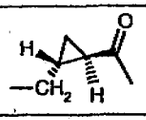
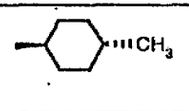
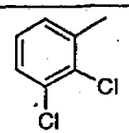
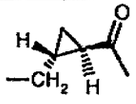
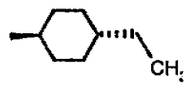
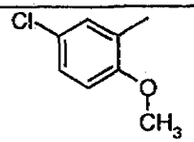
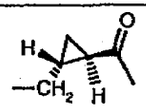
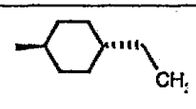
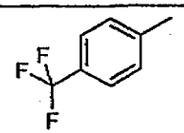
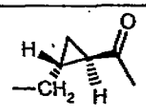
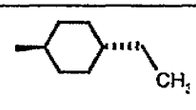
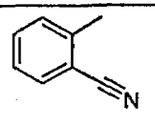
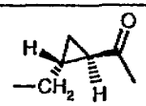
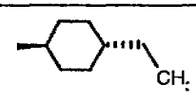
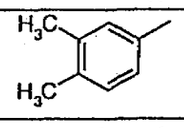
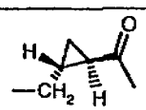
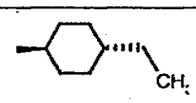
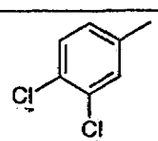
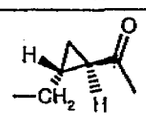
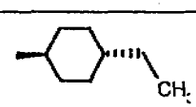
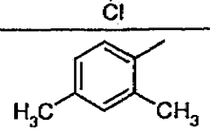
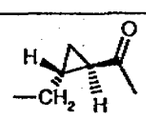
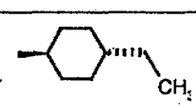
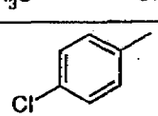
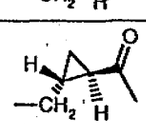
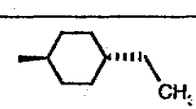


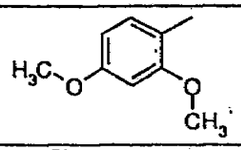
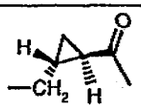
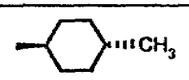
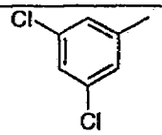
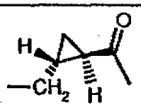
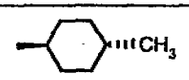
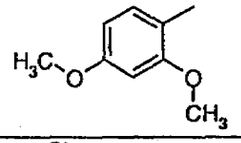
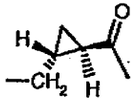
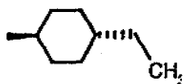
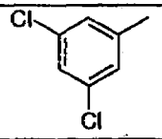
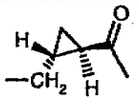
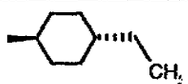
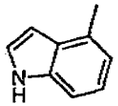
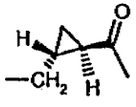
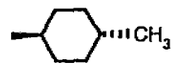
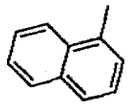
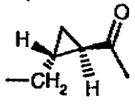
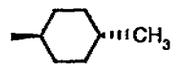
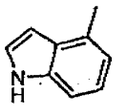
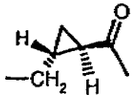
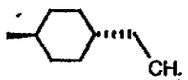
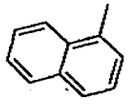
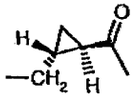
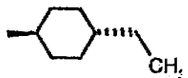
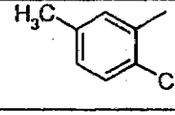
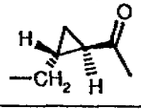
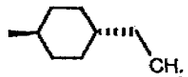
No.	R	n		R_1	A	R_2	R_3	$d3K_i$
827055 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	792
827071 (racemic)		2		H	N		$(CH_2)_2Ph$	454
827074 (racemic)		2		CH_3	N		$(CH_2)_2Ph$	267
827079 (racemic)		2		CH_3	N		$(CH_2)_3Ph$	126
827085 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	126

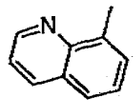
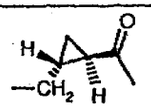
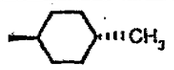
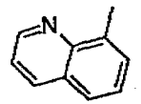
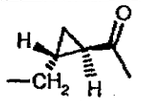
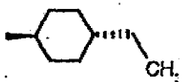
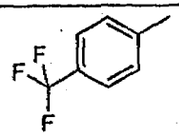
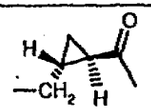
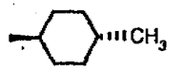
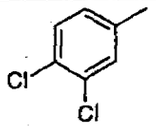
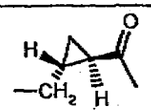
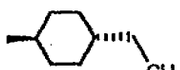
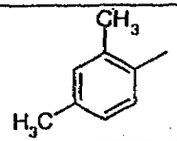
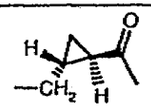
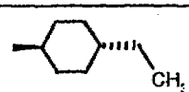
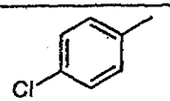
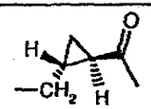
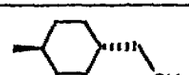
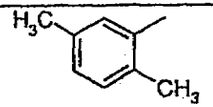
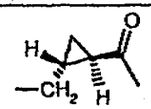
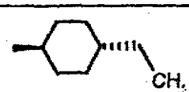
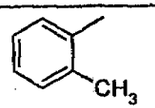
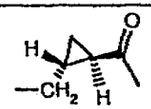
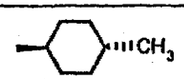
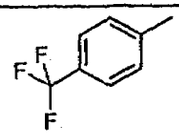
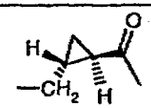
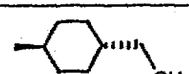
827086 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	334
827087 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	178
827088 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	284
827089 (racemic)		2		CH_3	N		CH_2Ph	307
827090 (racemic)		2		CH_3CH_2	N		CH_2Ph	346
827101 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	148
827102 (racemic)		2		H	N		CH_2Ph	218
827105 (racemic)		2		H	N		$(CH_2)_3Ph$	117
827106 (racemic)		2		H	N		$(CH_2)_3Ph$	317
827107 (racemic)		2		H	N		$(CH_2)_3Ph$	489
827108 (racemic)		2		H	N		$(CH_2)_3Ph$	302

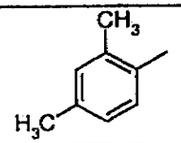
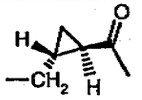
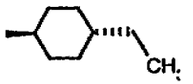
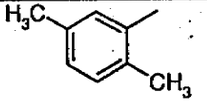
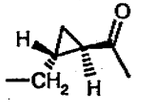
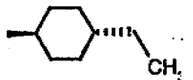
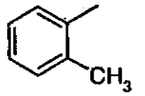
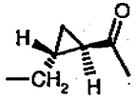
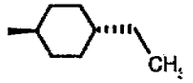
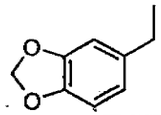
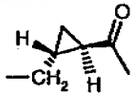
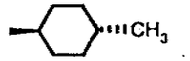
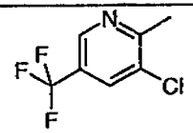
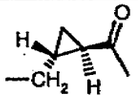
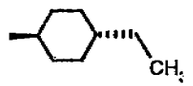
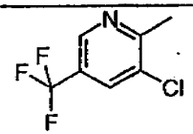
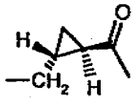
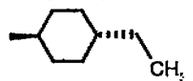
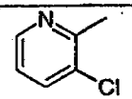
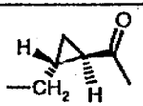
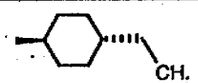
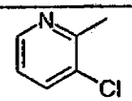
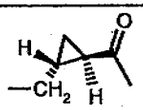
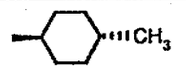
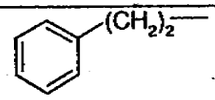
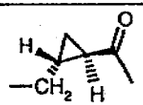
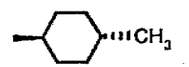
827109 (racemic)		2		CH_3	N		$(CH_2)_3Ph$	78.6
827110 (racemic)		2		CH_3CH_2	N		$(CH_2)_3Ph$	208
827111 (racemic)		2		$HO(CH_2)_2$	N		$(CH_2)_3Ph$	143
817047 (racemic)		2		H	N		H	2.86
817048 (racemic)		2		H	N		H	2.85
817049 (racemic)		2		H	N		H	7.02
817050 (-)-R,R		2		H	N		H	2.15
817051 (-)-R,R		2		H	N		H	3.47
817244 (racemic)		2		$HO(CH_2)_2$	N		H	
817569A (-)-R,R		2		H	N		H	5.38

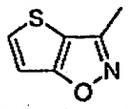
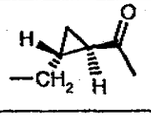
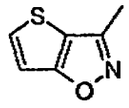
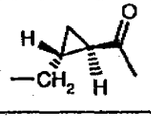
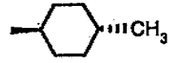
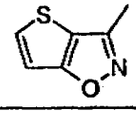
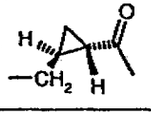
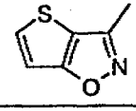
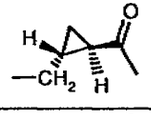
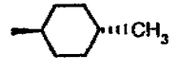
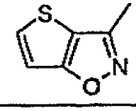
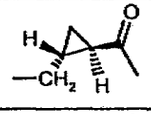
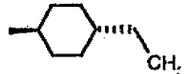
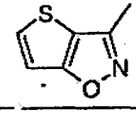
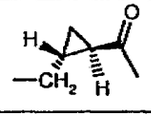
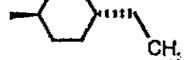
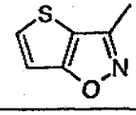
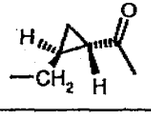
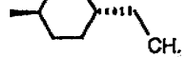
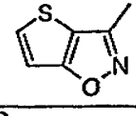
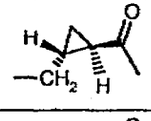
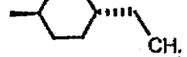
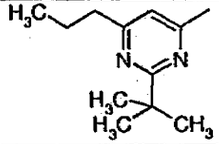
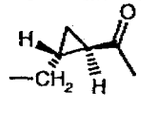
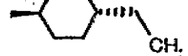
818499 (racemic)		2		H	N		H	22.1
818497 (racemic)		2		H	N		H	5.52
818673 (Isomer 1)		2		CH_2Ph	N		H	
818674 (Isomer 2)		2		CH_2Ph	N		H	
827196 (racemic)		2		H	N		H	2.35
817037 (racemic)		2		H	N		H	0.98
817038 (racemic)		2		H	N		H	0.952
817039 (racemic)		2		H	N		H	14.8
817040 (racemic)		2		H	N		H	0.804

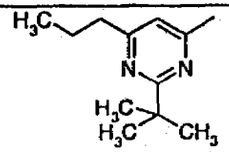
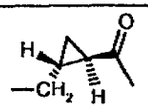
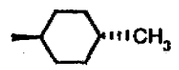
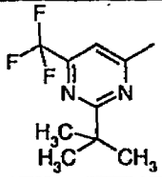
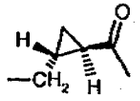
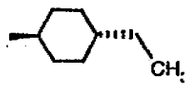
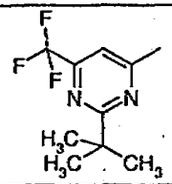
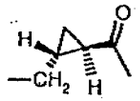
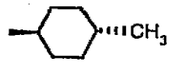
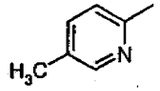
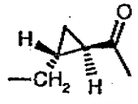
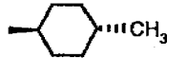
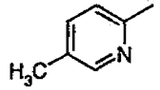
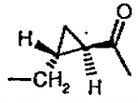
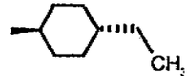
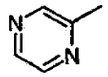
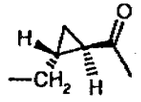
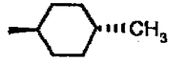
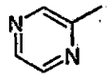
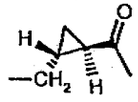
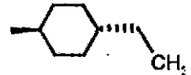
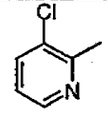
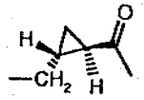
817045 (racemic)		2		H	N		H	5.36
817041 (racemic)		2		H	N		H	0.776
817042 (racemic)		2		H	N		H	0.615
817043 (racemic)		2		H	N		H	7.2
817044 (racemic)		2		H	N		H	1.1
817046 (racemic)		2		H	N		H	1.92
817090 (-)-R,R		2		H	N		H	2.17
817091 (-)-R,R		2		H	N		H	3.98
817092 (-)-R,R		2		H	N		H	3.39

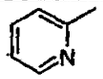
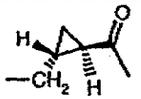
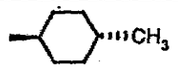
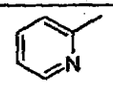
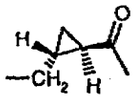
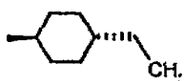
817094		2		H	N		H	8.89
817095		2		H	N		H	0.671
817096		2		H	N		H	9.09
817097		2		H	N		H	0.636
817098		2		H	N		H	1.06
817099		2		H	N		H	1.1
817100		2		H	N		H	0.75
817101		2		H	N		H	0.547
817102 (-)-R,R		2		H	N		H	7.75

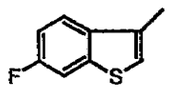
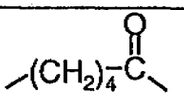
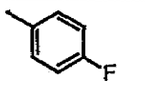
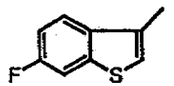
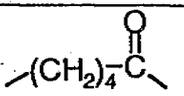
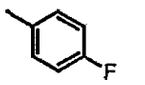
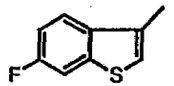
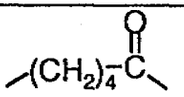
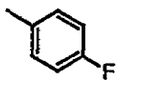
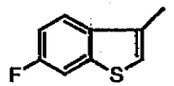
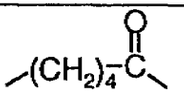
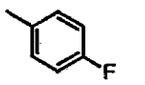
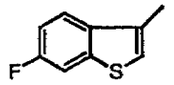
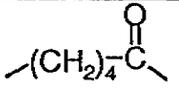
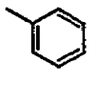
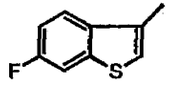
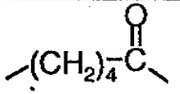
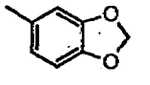
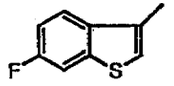
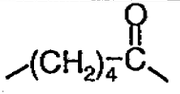
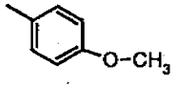
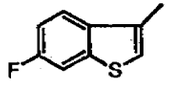
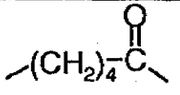
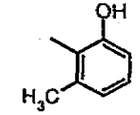
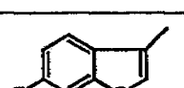
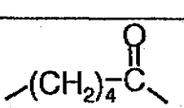
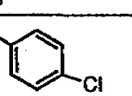
827253		2		H	N		H	15.8
827254		2		H	N		H	8.66
817039A (racemic)		2		H	N		H	35
817090A (racemic)		2		H	N		H	5.04
817571A (racemic)		2		H	N		H	11.5
817092A (racemic)		2		H	N		H	22.3
817570A (racemic)		2		H	N		H	5.04
817478A (racemic)		2		H	N		H	1.99
817043A (racemic)		2		H	N		H	18.6

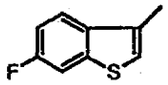
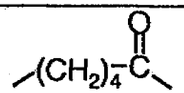
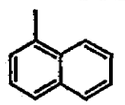
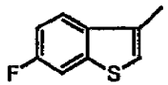
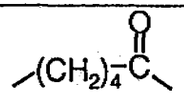
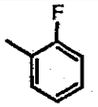
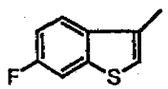
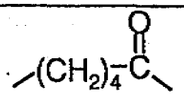
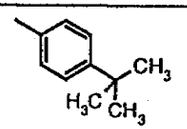
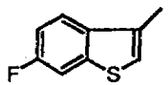
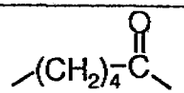
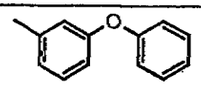
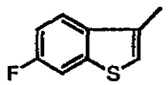
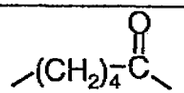
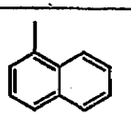
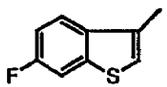
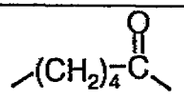
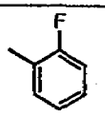
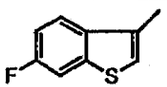
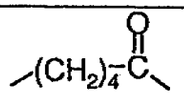
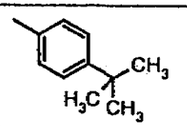
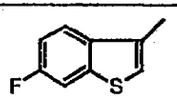
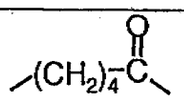
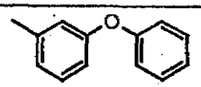
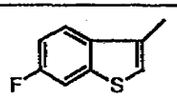
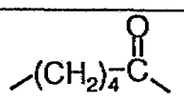
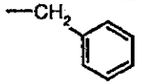
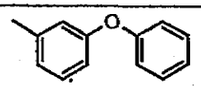
817091A (-)-R,R		2		H	N		H	4.04
817102A .(-)-R,R		2		H	N		H	7.57
818675DA (-)-R,R		2		H	N		H	5.69
827201 (racemic)		2		H	N		H	126
817093 (-)-R,R		2		H	N		H	5.97
817480A (racemic)		2		H	N		H	5.33
817566		2		H	N		H	2.46
817565		2		H	N		H	1.73
827198		2		H	N		H	161

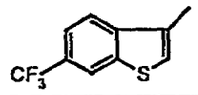
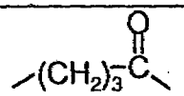
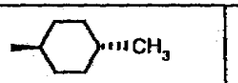
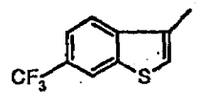
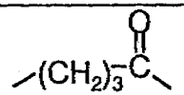
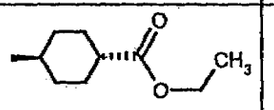
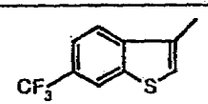
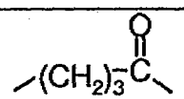
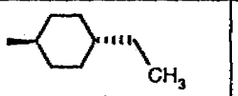
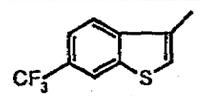
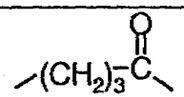
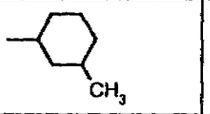
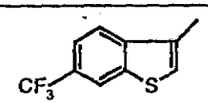
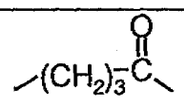
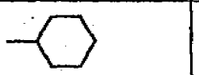
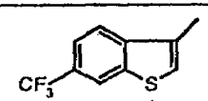
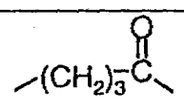
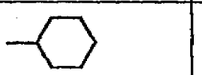
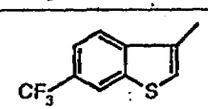
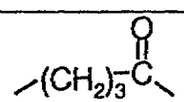
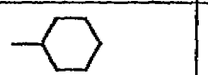
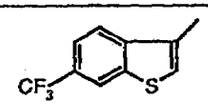
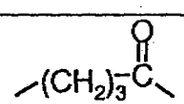
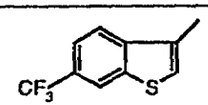
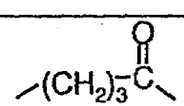
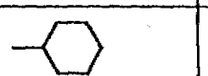
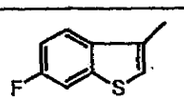
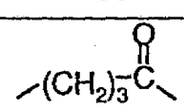
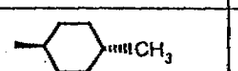
818427 (racemic)		2		H	N		H	6.07
817892 (-)-R,R		2		H	N		H	5.47
817893 (+)-S,S		2		H	N		H	245
817892A (-)-R,R		2		H	N		H	3.02
818574 (racemic)		2		H	N		H	9.6
817787 (-)-R,R		2		H	N		H	5.81
817786 (+)-S,S		2		H	N		H	125
817787A (-)-R,R		2		H	N		H	1.76
817272 (racemic)		3		H	N		H	1.72

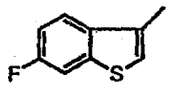
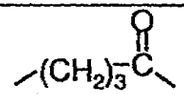
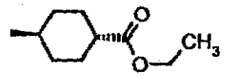
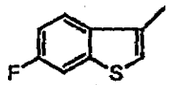
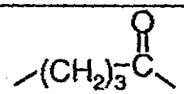
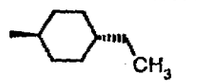
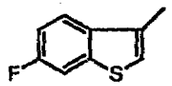
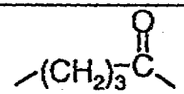
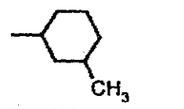
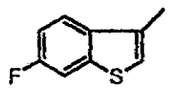
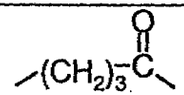
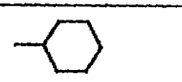
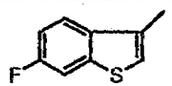
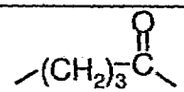
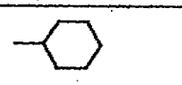
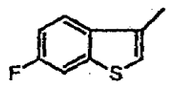
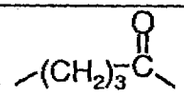
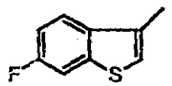
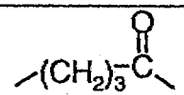
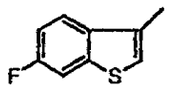
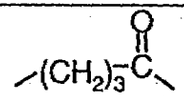
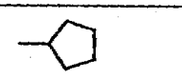
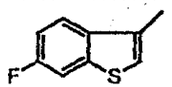
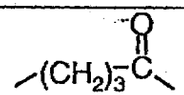
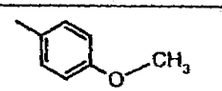
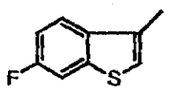
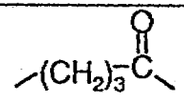
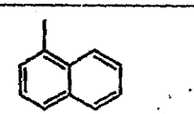
817273 (racemic)		3		H	N		H	3.05
817260 (racemic)		3		H	N		H	12.5
817261 (racemic)		3		H	N		H	9.23
827731 (racemic)		3		H	N		H	19.5
827732 (racemic)		3		H	N		H	10.5
817567 (racemic)		3		H	N		H	80.6
817568 (racemic)		3		H	N		H	36.3
827733 (racemic)		3		H	N		H	1.19

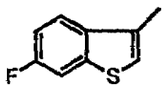
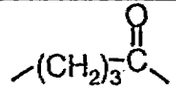
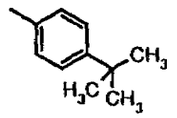
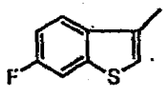
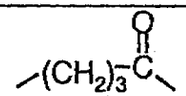
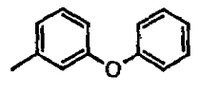
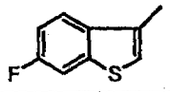
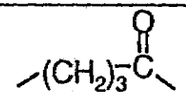
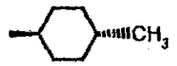
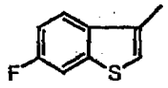
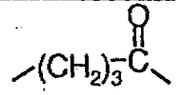
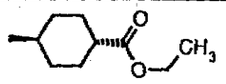
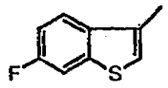
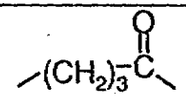
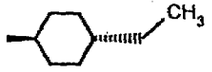
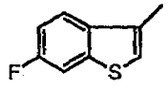
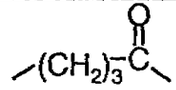
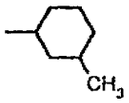
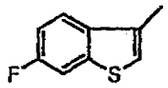
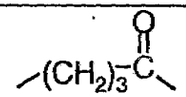
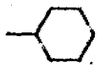
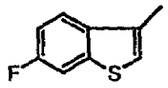
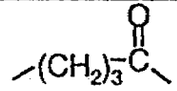
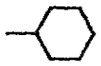
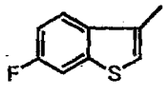
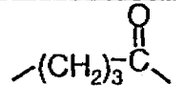
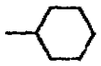
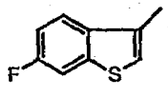
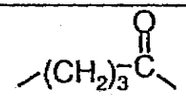
818498 (racemic)		3		H	N		H	25.6
827800 (racemic)		3		H	N		H	19.7

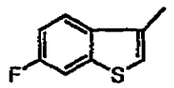
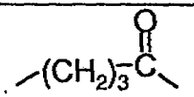
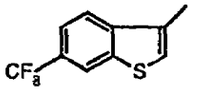
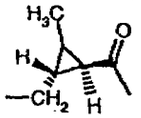
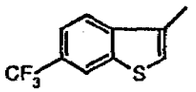
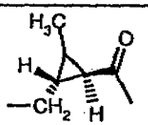
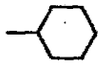
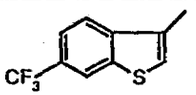
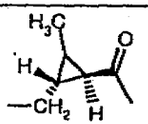
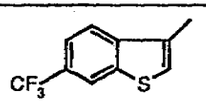
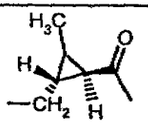
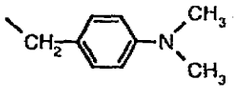
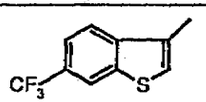
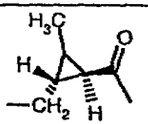
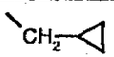
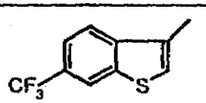
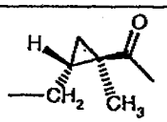
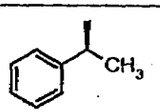
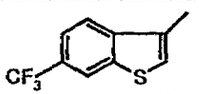
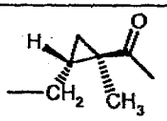
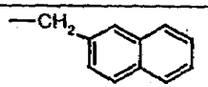
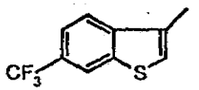
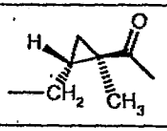
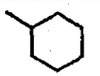
814648		2		$CH_3(CH_2)_2$	N		H	39.6
814649		2			N		H	38.9
814650A		2		CH_3	N		H	18
813384		2		H	N		H	74
822129		2		CH_3	N		H	38
822130		2		CH_3CH_2	N		H	51
822131		2		CH_3	N		H	61
822132		2		CH_3CH_2	N		H	18
822133		2		CH_3	N		H	17

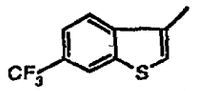
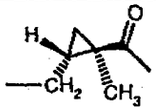
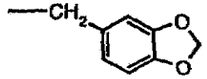
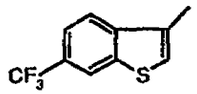
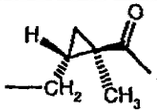
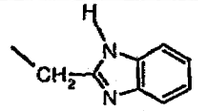
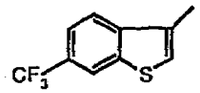
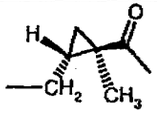
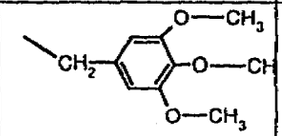
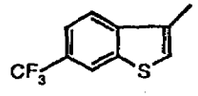
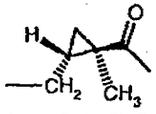
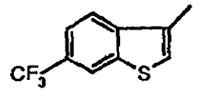
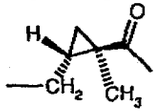
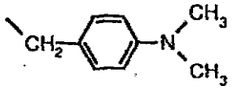
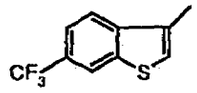
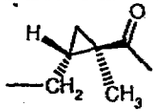
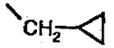
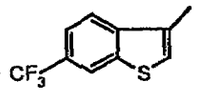
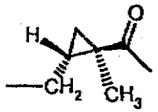
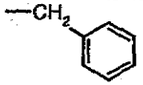
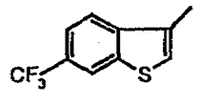
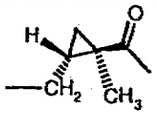
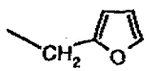
822134		2		H	N		H	82
822135		2		H	N		H	3.6
822136		2		H	N		H	207
822137		2		H	N		H	36
822138		2		CH_3	N		H	81
822139		2		CH_3	N		H	21.2
822140		2		CH_3	N		H	112.8
822142		2		CH_3	N		H	39.1
822143		2			N		H	338

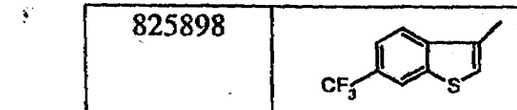
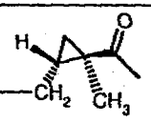
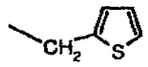
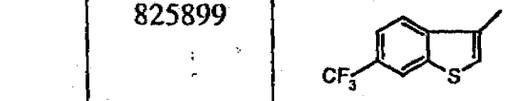
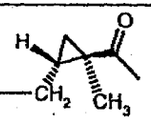
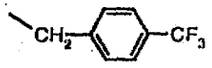
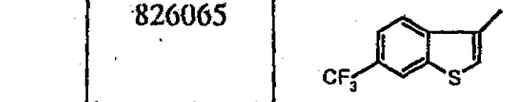
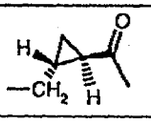
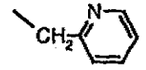
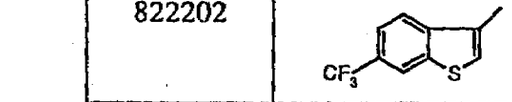
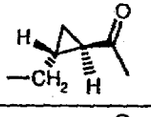
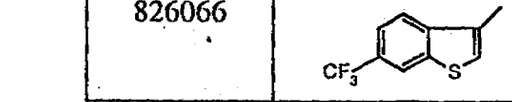
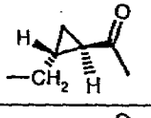
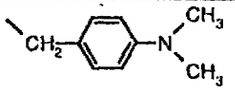
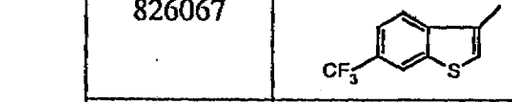
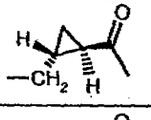
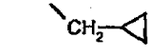
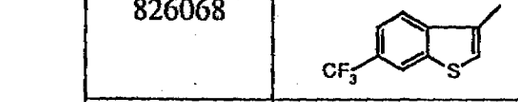
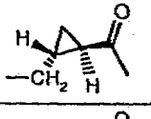
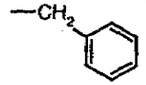
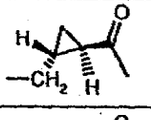
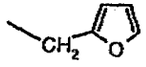
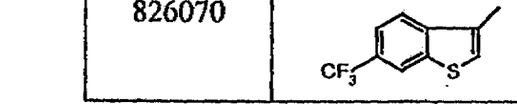
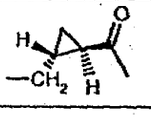
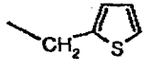
826804		2		H	N		H	67.4
826805		2		H	N		H	14.2
826806		2		H	N		H	40
826807 (racemic)		2		H	N		H	43
826808		2		CH_3	N		H	17.4
826809		2		CH_3CH_2	N		H	71
826810		2		$HO(CH_2)_2$	N		H	86.7
826820		2		H	N		H	52.8
826821		2		H	N		H	70.1
826824		3		H	N		H	34.2

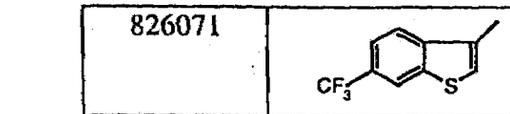
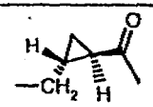
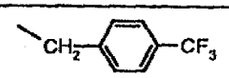
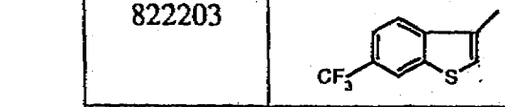
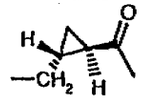
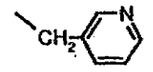
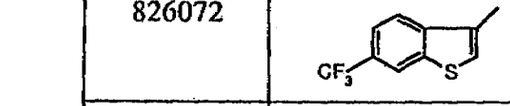
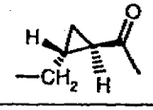
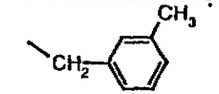
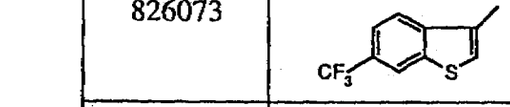
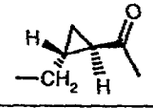
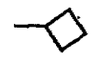
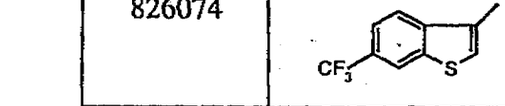
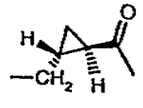
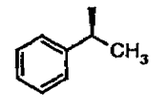
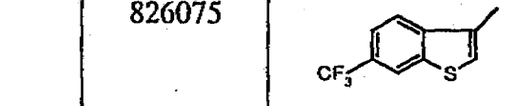
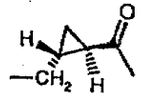
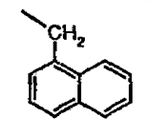
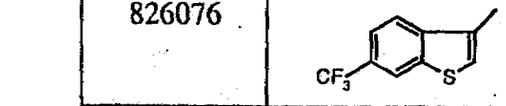
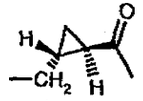
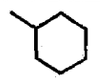
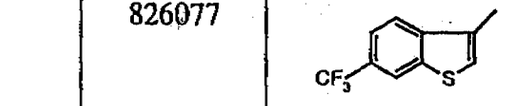
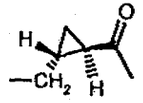
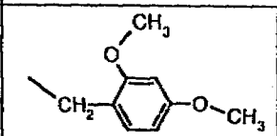
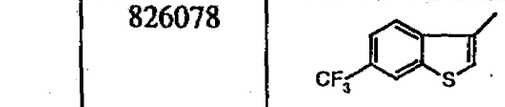
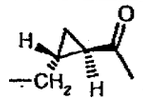
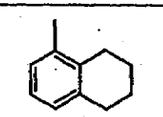
826825		3		H	N		H	74.9
826826		3		H	N		H	27.4
826827 (racemic)		3		H	N		H	39.5
826828		3		CH_3	N		H	14.4
826829		3		CH_3CH_2	N		H	15
826830		3		$HO(CH_2)_2$	N		H	25.1
826840		3		H	N		H	11
826841		3		H	N		H	22
822144		2		CH_3	N		H	144
822145		2		H	N		H	176

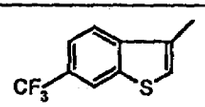
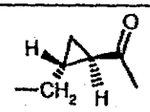
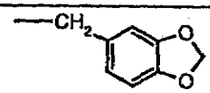
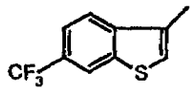
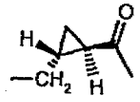
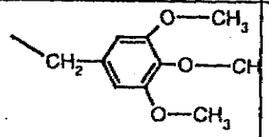
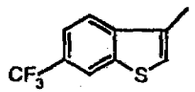
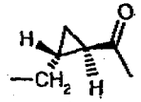
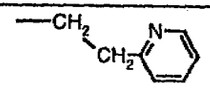
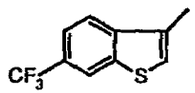
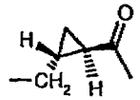
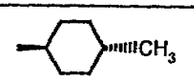
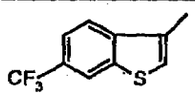
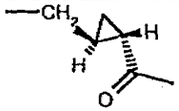
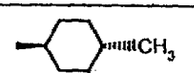
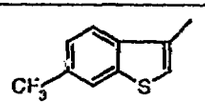
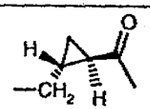
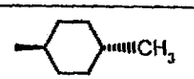
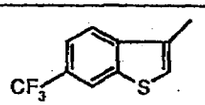
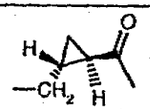
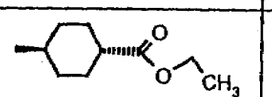
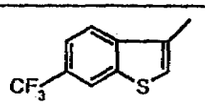
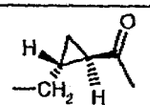
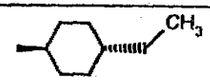
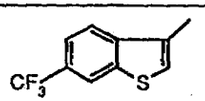
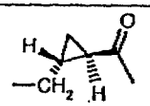
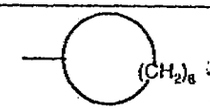
822147		2		H	N		H	217
822148		2		H	N		H	41.4
826844		2		H	N		H	0.591
826845		2		H	N		H	4.42
826846		2		H	N		H	17.6
826847		2		H	N		H	1.01
826848		2		CH_3	N		H	4.35
826849		2		CH_3CH_2	N		H	54.2
826850		2		$HO(CH_2)_2$	N		H	18.8
826860		2		H	N		H	3.48

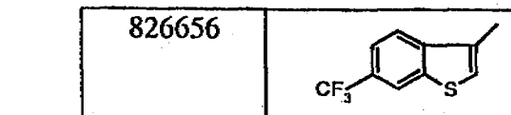
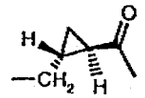
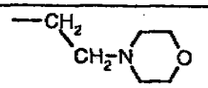
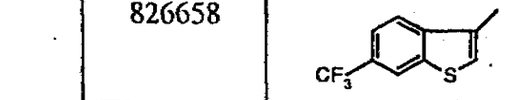
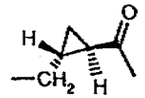
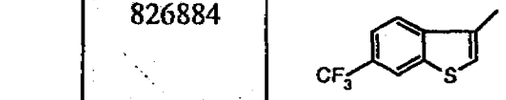
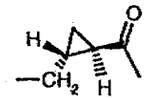
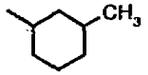
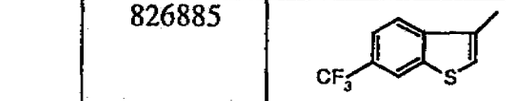
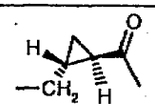
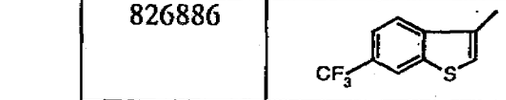
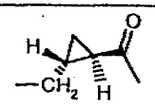
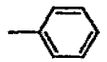
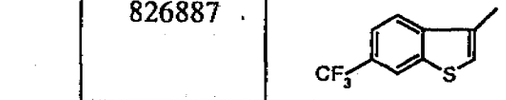
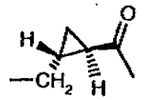
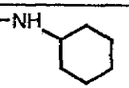
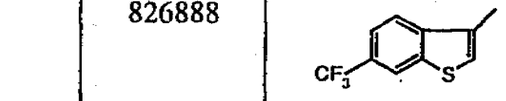
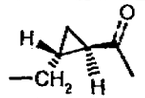
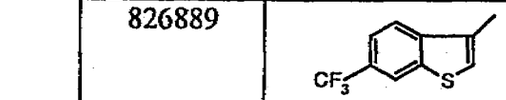
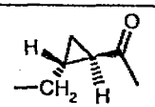
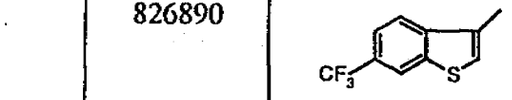
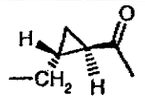
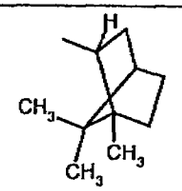
826861		2		H	N		H	2.89
825857 Racemic		2		H	N		H	137
825860 Racemic		2		H	N		H	130
825870 Racemic		2		H	N		H	100
825871 Racemic		2		H	N		H	137
825872 Racemic		2		H	N		H	104
825881		2		H	N		H	189
825882		2		H	N		H	186
825883		2		H	N		H	140

825886		2		H	N		H	40.2
825887		2		H	N		H	90.4
825888		2		H	N		H	89.4
825893		2		H	N		H	73.8
825894		2		H	N		H	59
825895		2		H	N		H	31.7
825896		2		H	N		H	53.3
825897		2		H	N		H	140

825898		2		H	N		H	49
825899		2		H	N		H	42.9
826065		2		H	N		H	175
822202		2		H	N		H	8.1
826066		2		H	N		H	60.3
826067		2		H	N		H	19.3
826068		2		H	N		H	54.6
826069		2		H	N		H	27.2
826070		2		H	N		H	12.6

826071		2		H	N		H	165
822203		2		H	N		H	30
826072		2		H	N		H	62.6
826073		2		H	N		H	32.3
826074		2		H	N		H	72.6
826075		2		H	N		H	55.6
826076		2		H	N		H	15
826077		2		H	N		H	88.9
826078		2		H	N		H	162

822204		2		H	N		H	12.6
826079		2		H	N		H	106
826080		2		H	N		H	14.8
815916		2		H	N		H	5
(+)-816589 (S,S)		2		H	N		H	1070
(-)-817569 (R,R)		2		H	N		H	2.62
815917		2		H	N		H	18
815918		2		H	N		H	15
826655		2		H	N		H	31

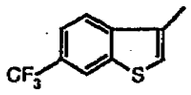
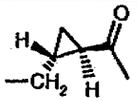
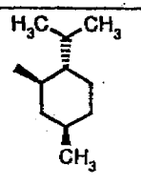
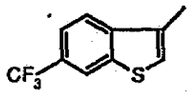
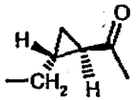
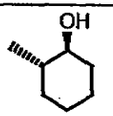
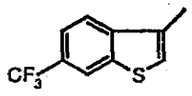
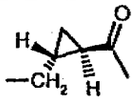
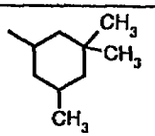
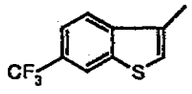
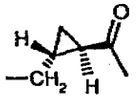
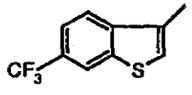
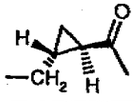
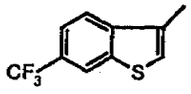
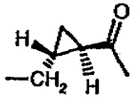
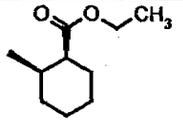
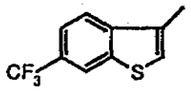
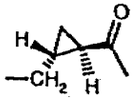
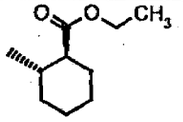
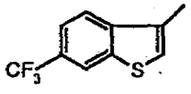
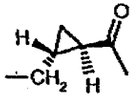
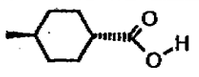
826656		2		H	N		H	45
826658		2		H	N		H	17
826884		2		H	N		H	15.2
826885		2		CH_3	N		H	20.3
826886		2			N		H	136
826887		2		H	N		H	83.8
826888		2		H	N		H	37.2
826889		2		H	N		H	36.2
826890		2		H	N		H	38

214

194

949

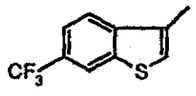
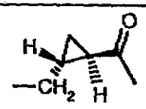
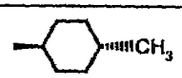
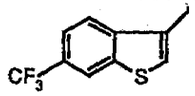
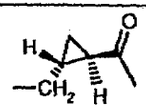
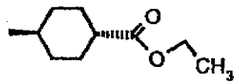
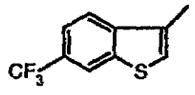
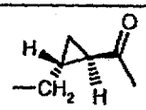
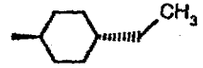
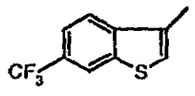
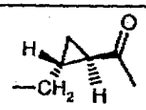
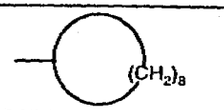
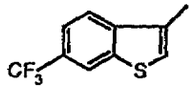
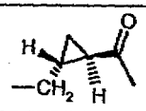
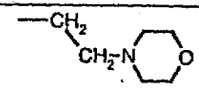
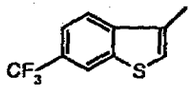
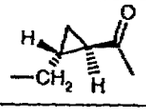
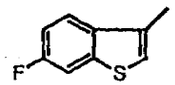
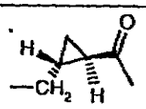
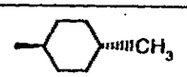
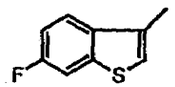
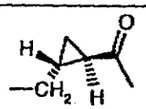
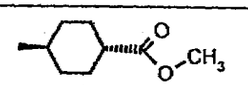
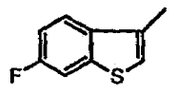
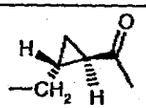
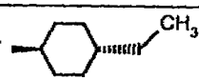
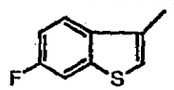
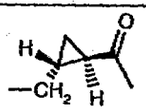
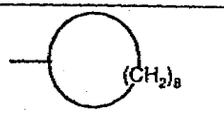
249

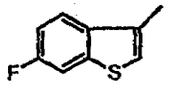
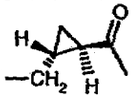
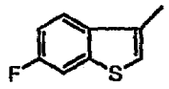
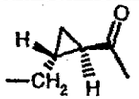
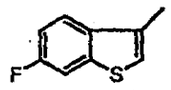
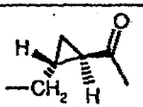
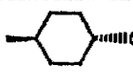
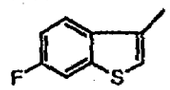
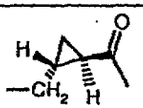
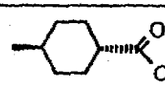
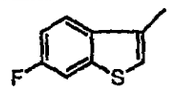
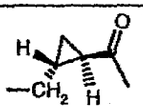
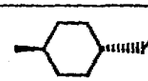
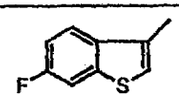
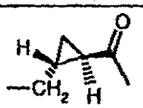
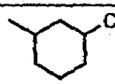
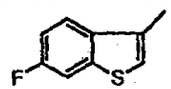
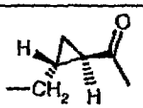
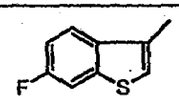
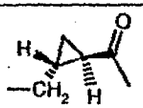
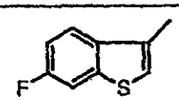
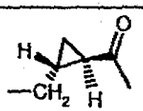
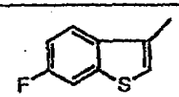
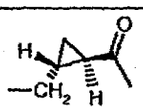
826891		2		H	N		H	263
826892		2		H	N		H	25.9
826893		2		H	N		H	20.4
826894		2		CH_3CH_2	N		H	35
826895		2		$HO(CH_2)_2$	N		H	48.8
826897		2		H	N		H	128
826898		2		H	N		H	50.5
816078A HCl salt		2		H	N		H	89.7

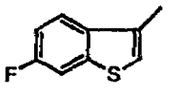
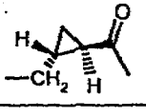
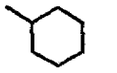
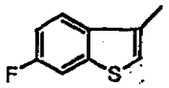
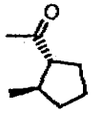
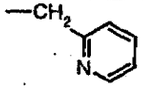
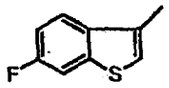
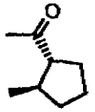
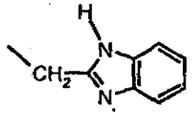
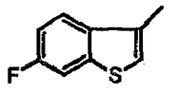
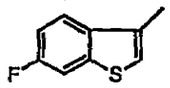
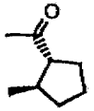
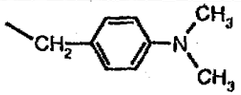
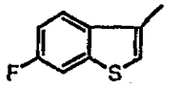
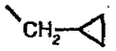
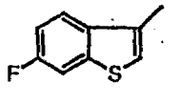
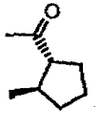
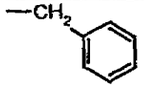
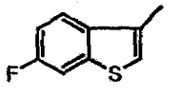
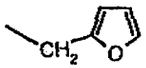
215

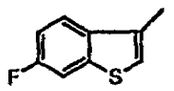
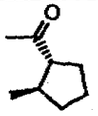
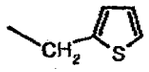
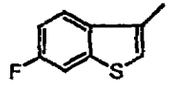
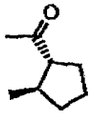
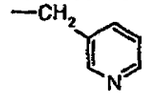
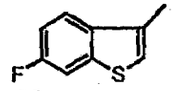
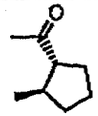
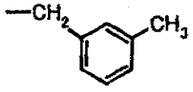
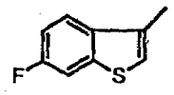
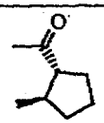
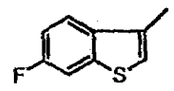
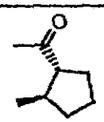
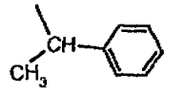
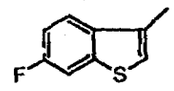
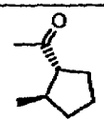
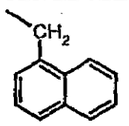
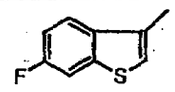
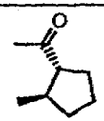
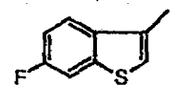
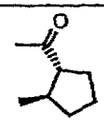
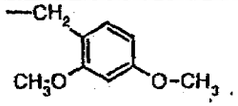
-495-

229/905

826678		3		H	N		H	15
826679		3		H	N		H	9.1
826680		3		H	N		H	58
826681		3		H	N		H	48
826682		3		H	N		H	103
826684		3		H	N		H	7.9
826665		2		H	N		H	1.9
826666		2		H	N		H	6.3
826667		2		H	N		H	2.5
826668		2		H	N		H	3.9

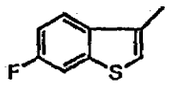
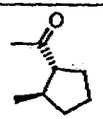
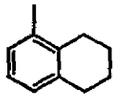
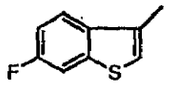
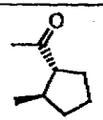
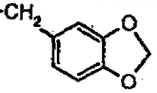
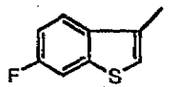
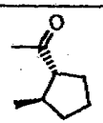
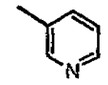
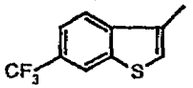
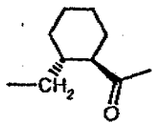
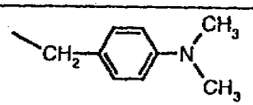
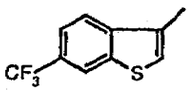
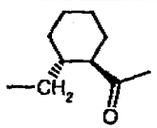
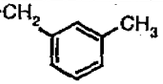
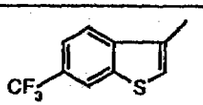
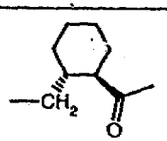
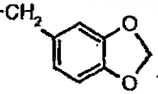
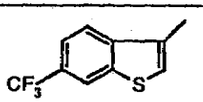
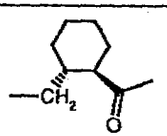
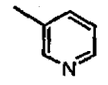
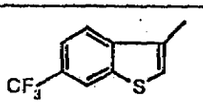
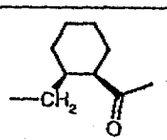
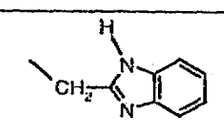
826670		2		H	N		H	4.2
826677		2		H	N		H	2.3
826864		3		H	N		H	2.16
826865		3		H	N		H	3.68
826866		3		H	N		H	1.24
826867		3		H	N		H	1.89
826868		3		CH_3	N		H	3.49
826869		3		CH_3CH_2	N		H	6.75
826870		3		$HO(CH_2)_2$	N		H	7.4
826880		3		H	N		H	2.86

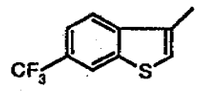
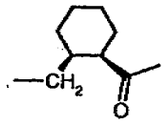
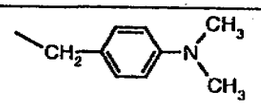
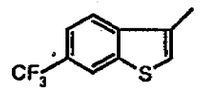
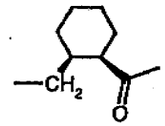
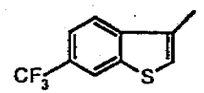
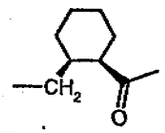
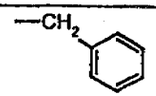
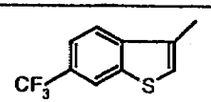
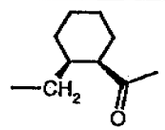
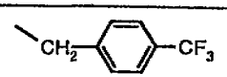
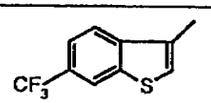
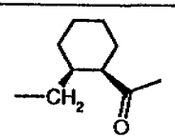
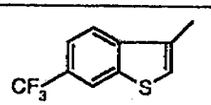
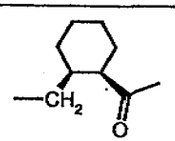
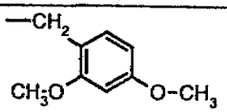
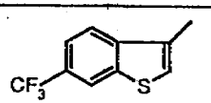
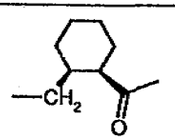
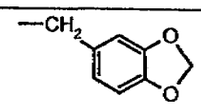
826881		3		H	N		H	2.38
825825		2		H	N		H	152
825826G (Maleate Salt)		2		H	N		H	32.5
825827		2		H	N		H	54.8
825828		2		H	N		H	21.8
825829G (Maleate Salt)		2		H	N		H	40.1
825830		2		H	N		H	64.6
825831		2		H	N		H	48.1

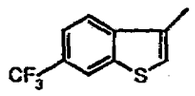
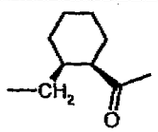
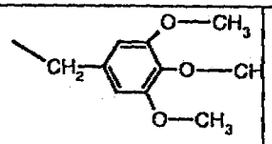
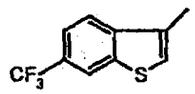
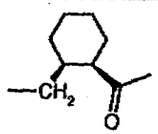
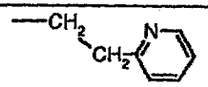
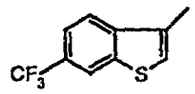
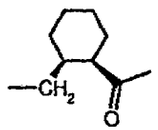
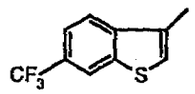
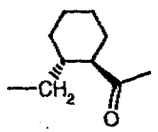
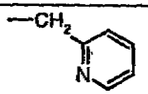
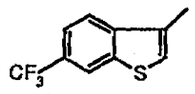
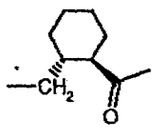
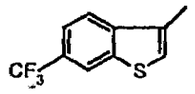
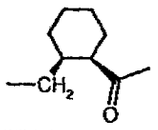
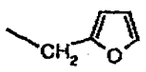
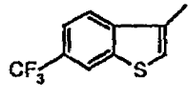
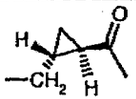
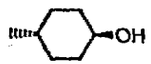
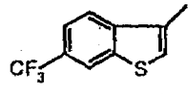
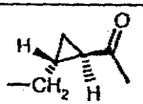
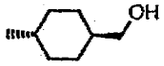
825832		2		H	N		H	60.3
825834G (Maleate Salt)		2		H	N		H	6.9
825900		2		H	N		H	22.4
826057		2		H	N		H	90.9
826058		2		H	N		H	45.2
826059		2		H	N		H	27.1
826060		2		H	N		H	40.2
826061		2		H	N		H	

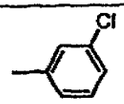
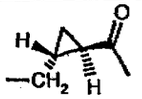
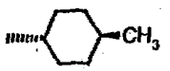
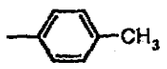
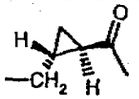
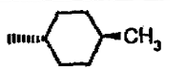
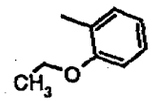
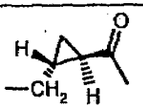
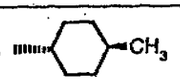
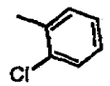
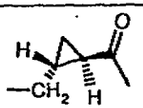
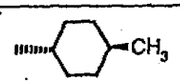
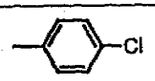
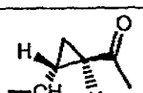
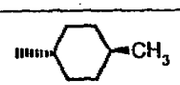
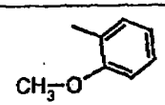
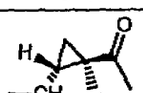
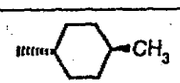
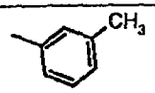
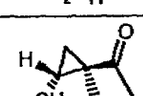
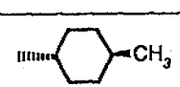
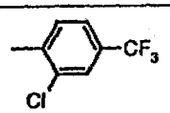
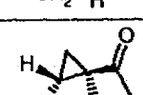
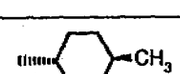
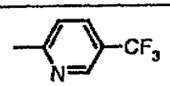
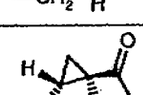
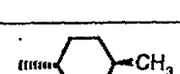
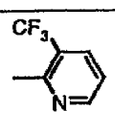
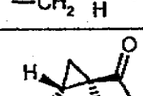
219

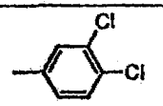
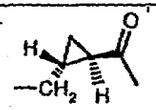
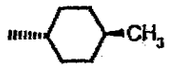
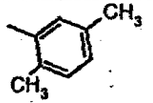
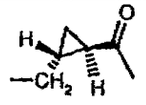
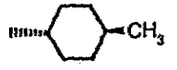
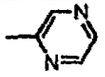
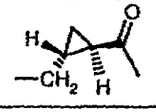
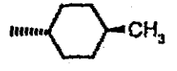
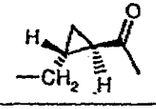
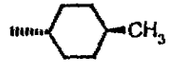
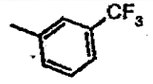
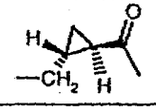
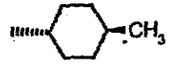
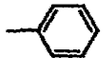
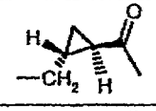
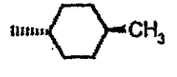
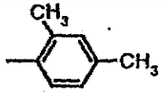
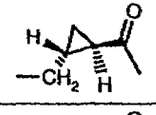
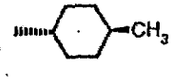
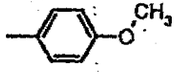
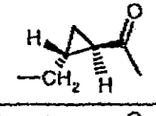
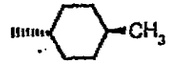
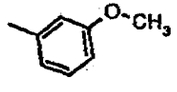
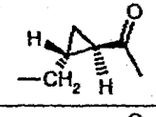
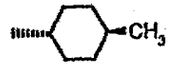
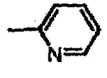
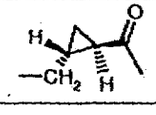
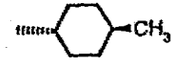
224

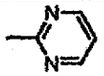
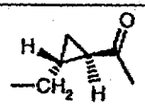
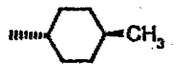
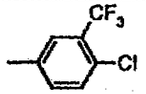
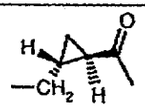
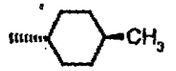
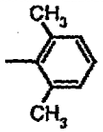
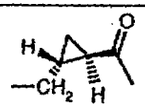
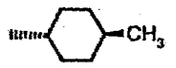
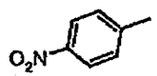
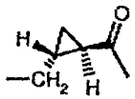
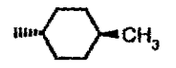
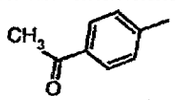
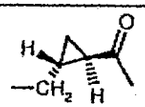
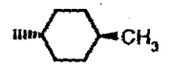
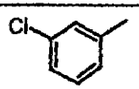
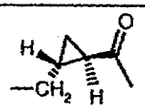
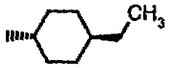
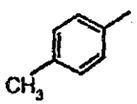
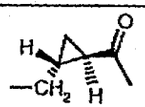
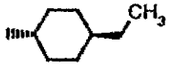
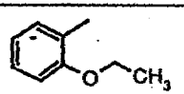
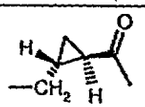
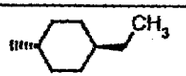
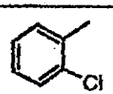
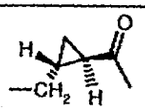
826062		2		H	N		H	
826063		2		H	N		H	
826064		2		H	N		H	
826086		2		H	N		H	103
826092		2		H	N		H	293
826098		2		H	N		H	451
826100		2		H	N		H	193
826102		2		H	N		H	210

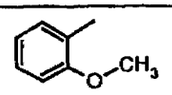
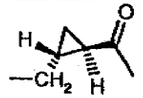
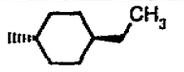
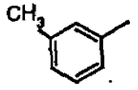
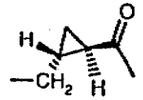
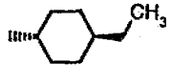
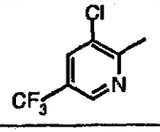
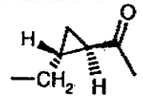
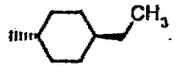
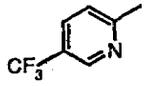
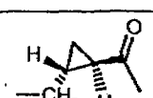
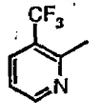
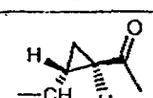
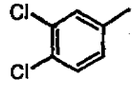
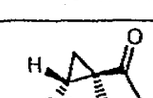
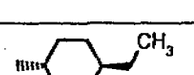
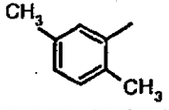
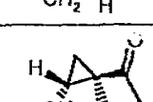
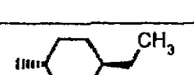
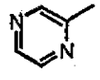
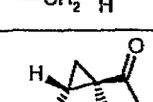
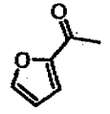
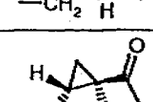
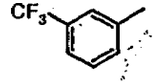
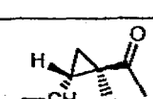
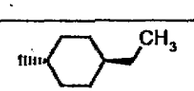
826104		2		H	N		H	16.8
826105		2		H	N		H	690
826106		2		H	N		H	230
826108		2		H	N		H	100
826113		2		H	N		H	200
826114		2		H	N		H	133
826115		2		H	N		H	72.3

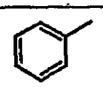
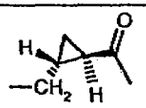
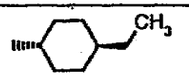
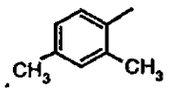
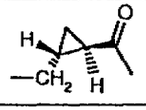
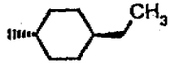
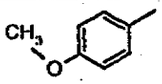
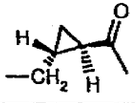
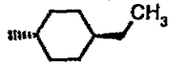
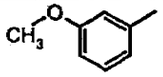
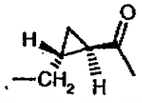
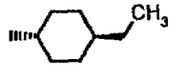
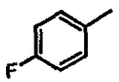
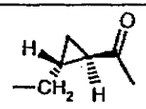
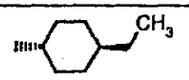
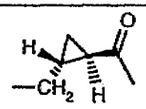
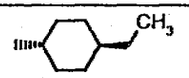
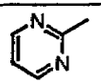
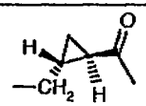
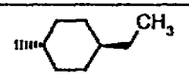
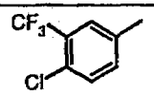
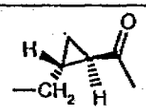
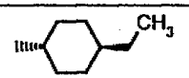
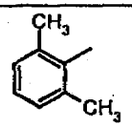
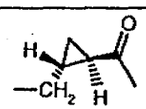
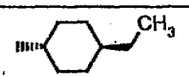
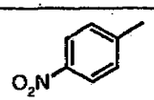
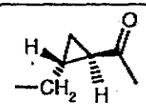
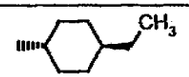
826116		2		H	N		H	59.9
826117		2		H	N		H	241
826118		2		H	N		H	568
826120		2		H	N		H	487
826121		2		H	N		H	502
826122		2		H	N		H	130
816592		2		H	N		H	11
816593		2		H	N		H	7.47

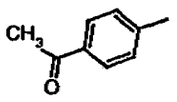
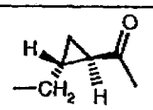
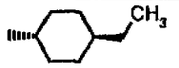
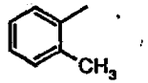
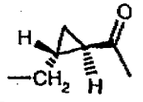
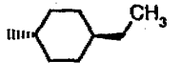
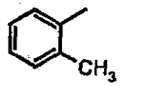
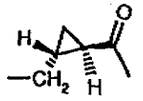
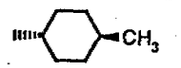
827173		2		H	N		H	2.78
827174		2		H	N		H	8.7
827176		2		H	N		H	1.18
827177		2		H	N		H	1
827178		2		H	N		H	12.4
827179		2		H	N		H	1.04
827180		2		H	N		H	2.47
827181		2		H	N		H	97.2
827182		2		H	N		H	73
827183		2		H	N		H	3.29

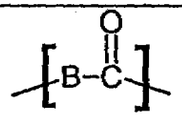
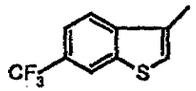
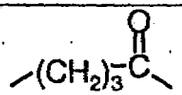
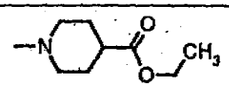
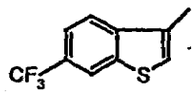
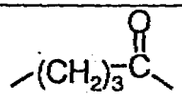
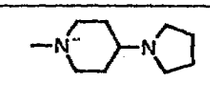
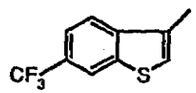
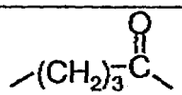
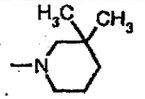
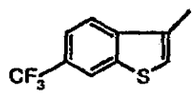
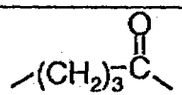
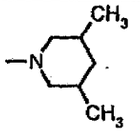
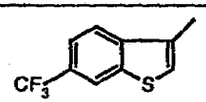
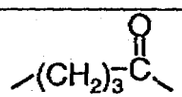
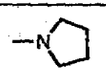
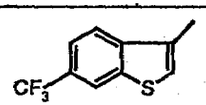
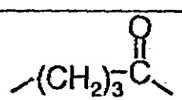
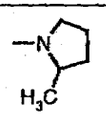
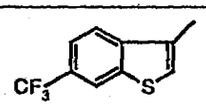
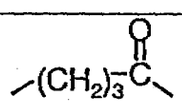
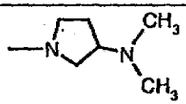
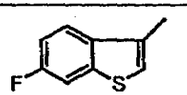
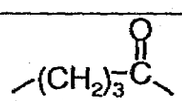
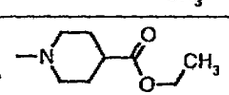
827185		2		H	N		H	4.89
827186		2		H	N		H	8.21
827187		2		H	N		H	10.6
827189		2		H	N		H	126
827190		2		H	N		H	2.42
827191		2		H	N		H	0.724
827193		2		H	N		H	40.6
827194		2		H	N		H	24.4
827195		2		H	N		H	8.18
827175		2		H	N		H	4.0

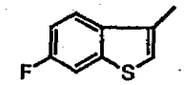
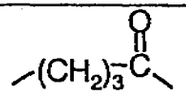
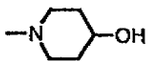
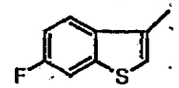
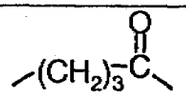
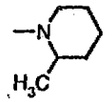
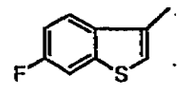
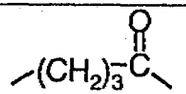
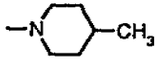
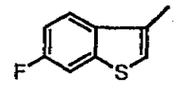
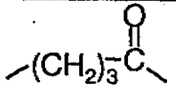
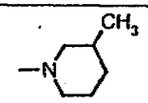
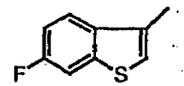
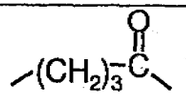
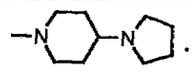
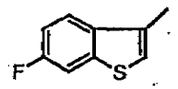
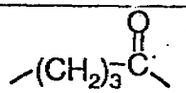
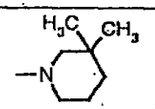
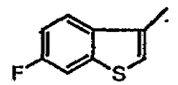
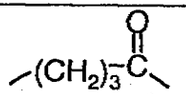
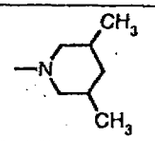
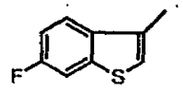
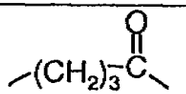
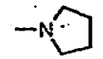
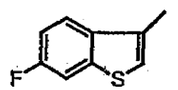
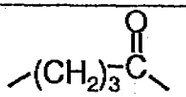
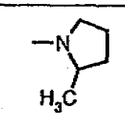
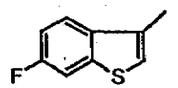
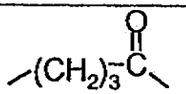
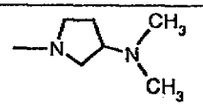
827197		2		H	N		H	27.6
827199		2		H	N		H	4.34
827200		2		H	N		H	119
827205		2		H	N		H	200
827206		2		H	N		H	59.7
827212		2		H	N		H	1.2
827213		2		H	N		H	11.1
827215		2		H	N		H	0.229
827216		2		H	N		H	2.16

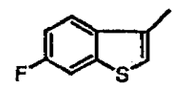
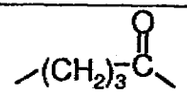
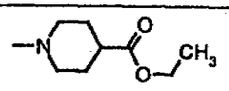
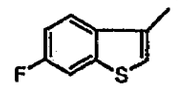
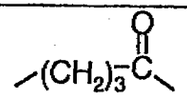
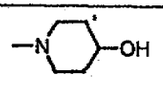
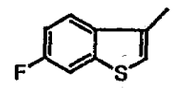
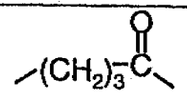
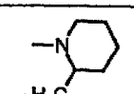
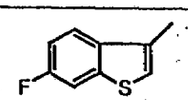
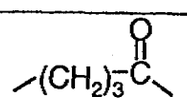
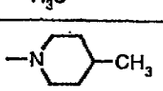
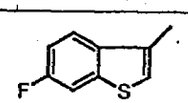
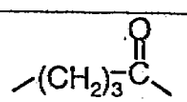
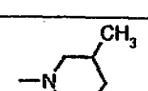
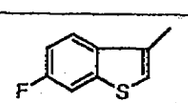
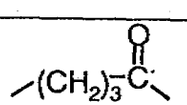
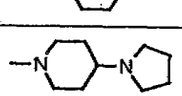
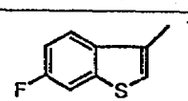
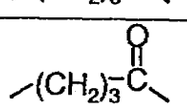
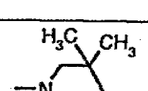
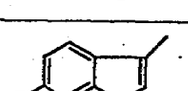
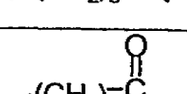
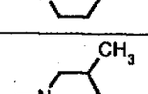
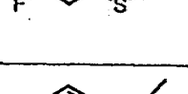
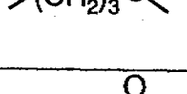
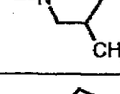
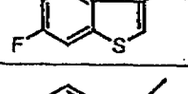
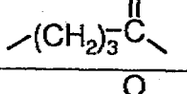
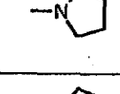
827218		2		H	N		H	1.22
827219		2		H	N		H	2.63
817480 (Racemic)		2		H	N		H	3.07
827221		2		H	N		H	99.2
827222		2		H	N		H	2.09
828393		2		H	N		H	3.45
817570 (Racemic)		2		H	N		H	6.24
827226		2		H	N		H	16.1
827228		2		H	N		H	62
827229		2		H	N		H	1.71

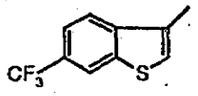
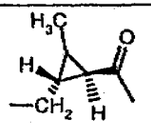
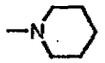
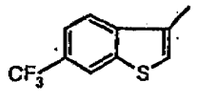
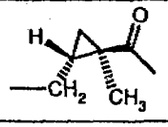
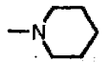
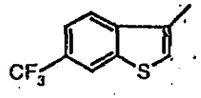
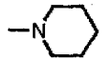
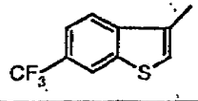
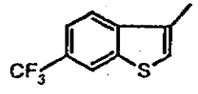
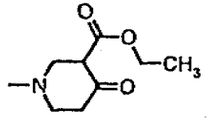
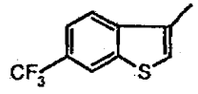
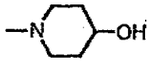
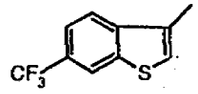
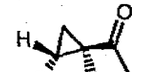
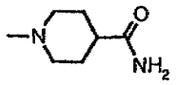
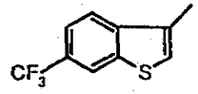
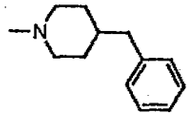
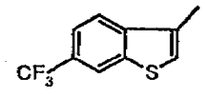
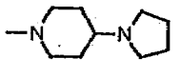
827230		2		H	N		H	2.09
817571 (racemic)		2		H	N		H	2.85
827233		2		H	N		H	27.7
827234		2		H	N		H	3.15
827235		2		H	N		H	4.49
827214		2		H	N		H	6.13
827236		2		H	N		H	12.9
827238		2		H	N		H	2.48
827239		2		H	N		H	90.8
827244		2		H	N		H	197

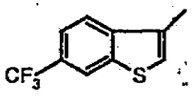
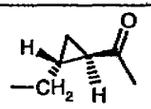
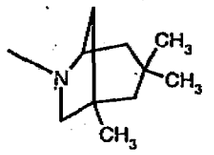
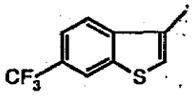
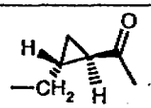
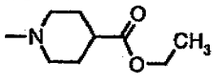
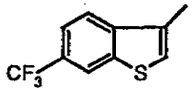
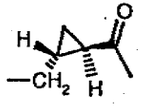
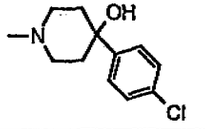
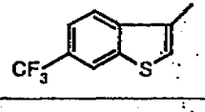
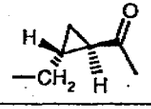
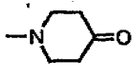
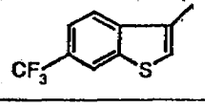
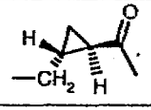
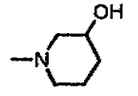
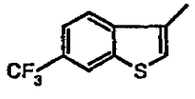
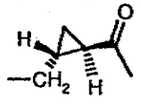
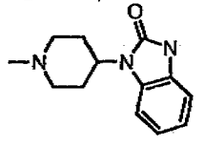
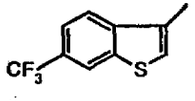
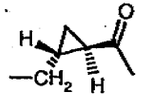
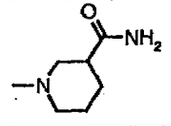
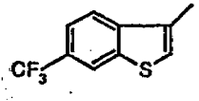
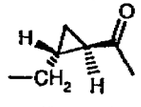
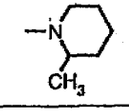
827245		2		H	N		H	43
818675 (Racemic)		2		H	N		H	0.711
817478 (Racemic)		2		H	N		H	1.46

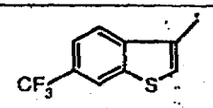
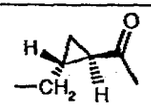
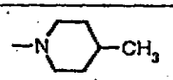
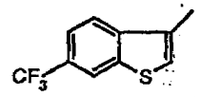
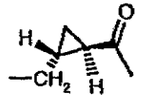
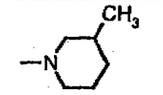
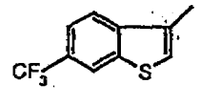
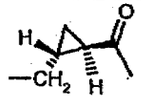
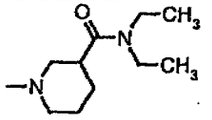
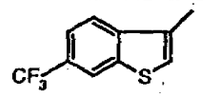
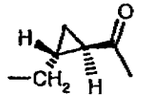
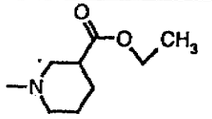
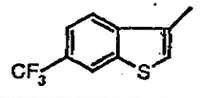
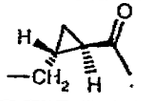
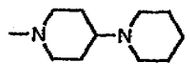
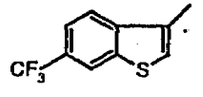
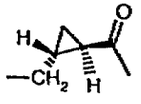
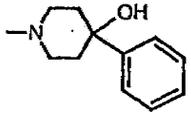
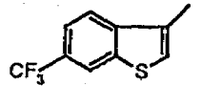
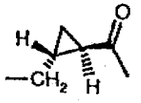
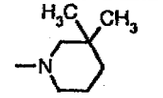
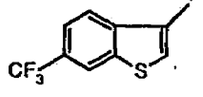
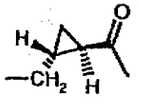
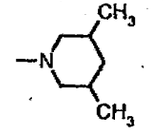
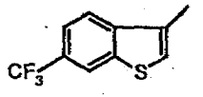
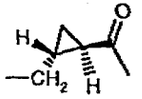
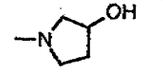
CMPD NUMBER	R	n		A	R_1R_2N	R_3	d3K_i
826811		2		N		H	40.4
826816		2		N		H	26.3
826817		2		N		H	20
826818		2		N		H	29.3
826819		2		N		H	11.6
826822		2		N		H	2.79
826823		2		N		H	19
826831		3		N		H	2.55

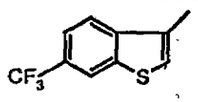
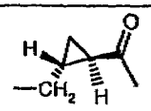
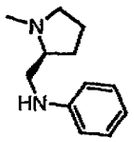
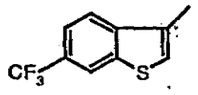
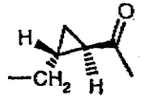
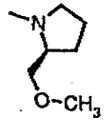
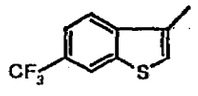
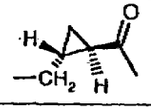
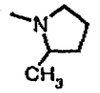
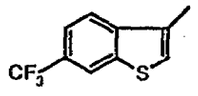
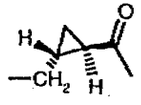
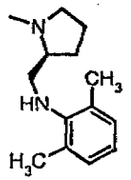
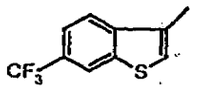
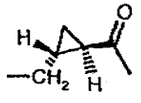
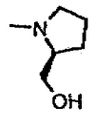
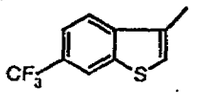
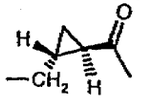
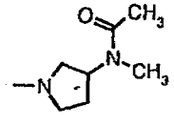
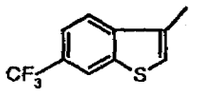
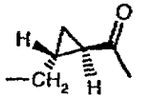
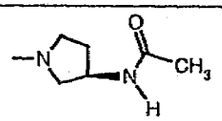
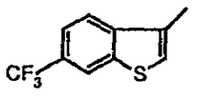
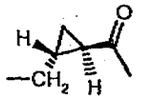
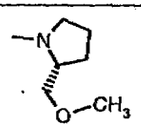
826832		3		N		H	16.1
826833		3		N		H	0.872
826834		3		N		H	8.01
826835		3		N		H	2.12
826836		3		N		H	2.23
826837		3		N		H	8.8
826838		3		N		H	14.6
826839		3		N		H	9.37
826842		3		N		H	3.66
826843		3		N		H	126

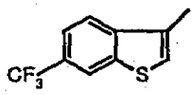
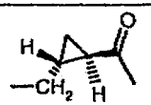
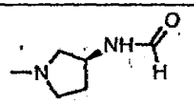
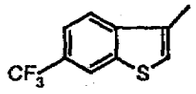
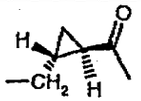
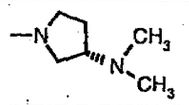
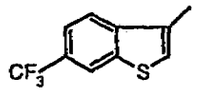
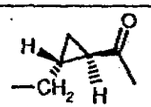
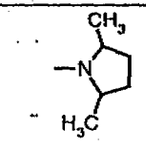
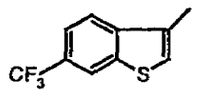
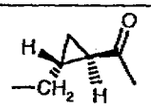
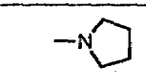
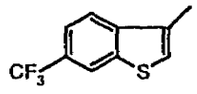
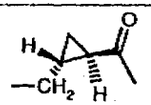
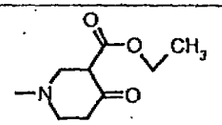
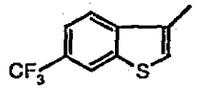
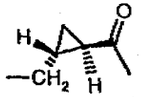
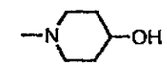
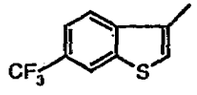
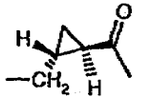
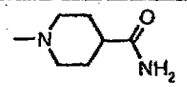
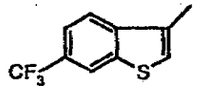
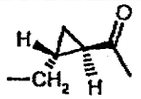
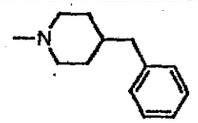
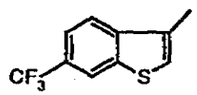
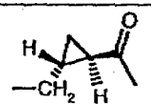
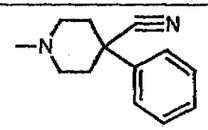
826851		2		N		H	2.77
826852		2		N		H	3.54
826853		2		N		H	0.128
826854		2		N		H	0.116
826855		2		N		H	0.58
826856		2		N		H	1.8
826857		2		N		H	0.817
826858		2		N		H	3.71
826859		2		N		H	3.53
826862		2		N		H	0.951

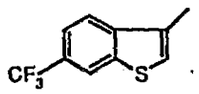
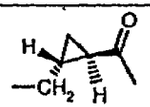
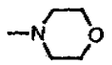
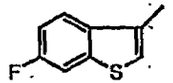
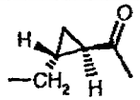
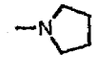
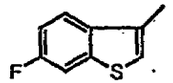
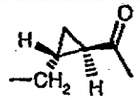
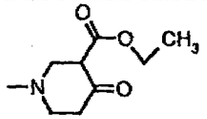
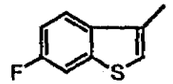
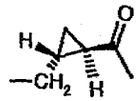
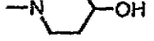
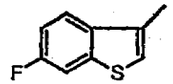
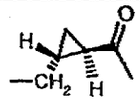
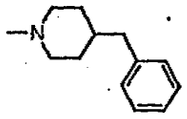
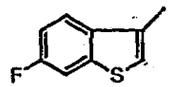
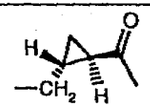
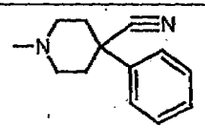
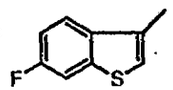
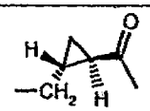
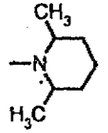
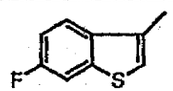
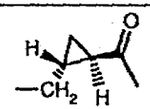
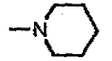
825868		2		N		H	13
825891		2		N		H	118
826081		2		N		H	18.6
826657		2		N		H	14
826659		2		N		H	140
826660		2		N		H	53
826661		2		N		H	25
826662		2		N		H	69
826664		2		N		H	9.4

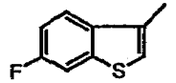
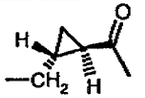
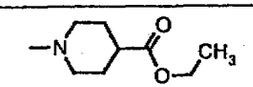
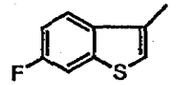
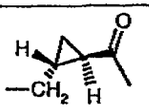
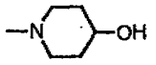
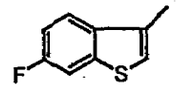
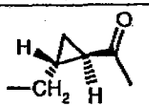
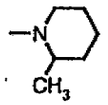
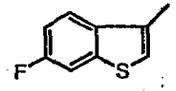
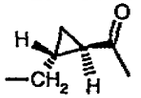
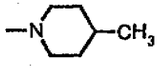
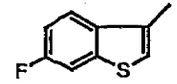
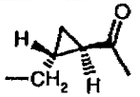
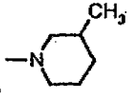
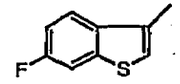
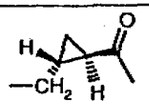
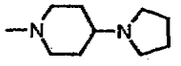
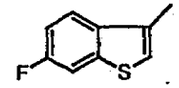
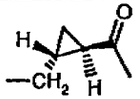
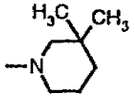
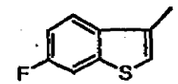
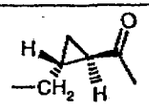
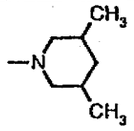
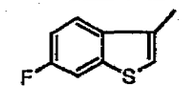
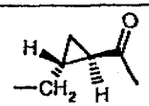
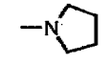
826896		2		N		H	89.5
826899		2		N		H	45.5
826900		2		N		H	181
826901		2		N		H	42.4
826902		2		N		H	13.1
826903		2		N		H	7.47
826904		2		N		H	39.4
826905		2		N		H	14.5

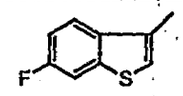
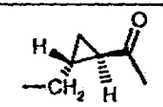
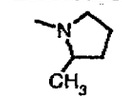
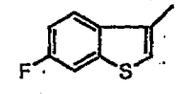
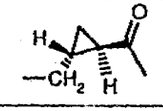
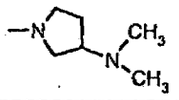
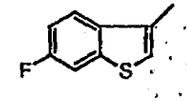
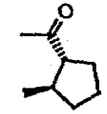
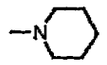
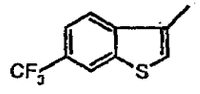
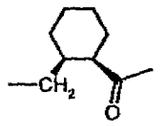
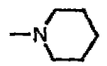
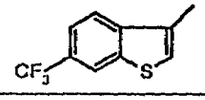
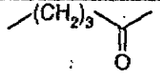
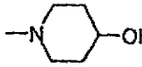
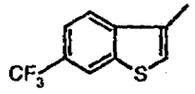
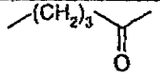
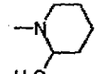
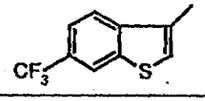
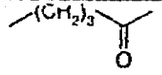
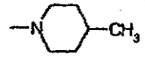
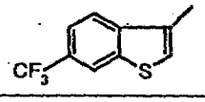
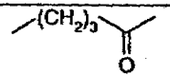
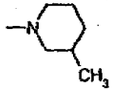
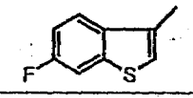
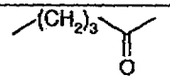
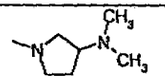
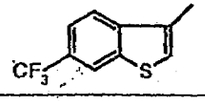
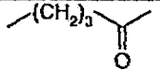
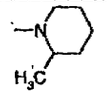
826906		2		N		H	39.5
826907		2		N		H	18.8
826908		2		N		H	7.06
826909		2		N		H	28.9
826910		2		N		H	17.5
826911		2		N		H	93
826912		2		N		H	58.5
826913		2		N		H	86.1
826914		2		N		H	101

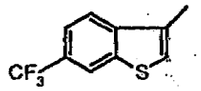
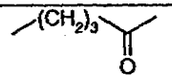
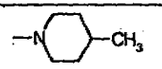
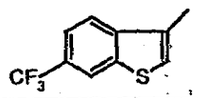
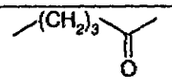
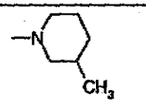
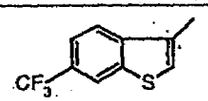
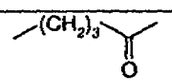
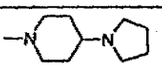
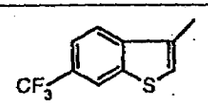
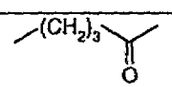
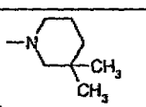
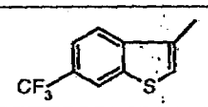
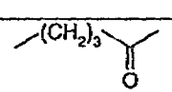
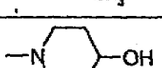
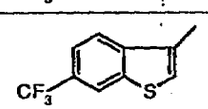
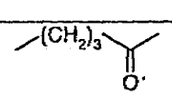
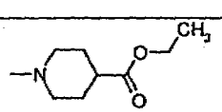
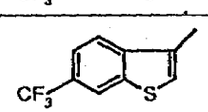
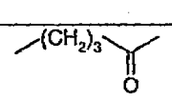
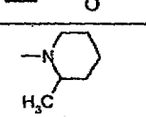
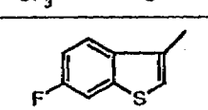
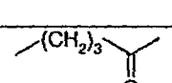
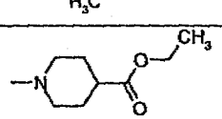
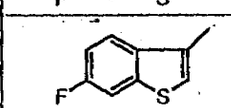
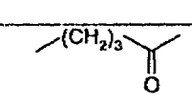
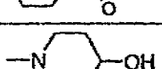
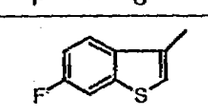
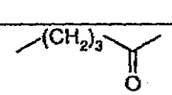
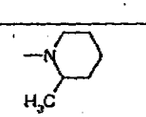
826916		2		N		H	157
826917		2		N		H	196
826918		2		N		H	30.3
826919		2		N		H	329
826920		2		N		H	67.6
826921		2		N		H	183
826922		2		N		H	183
826923		2		N		H	141

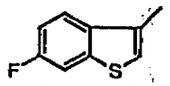
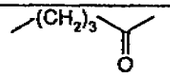
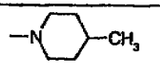
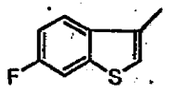
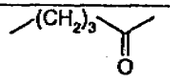
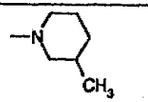
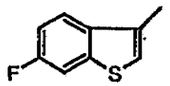
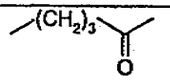
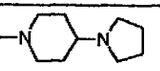
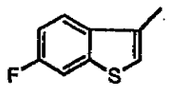
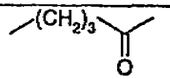
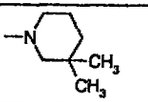
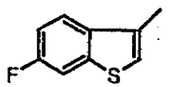
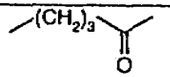
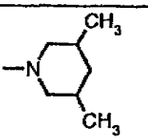
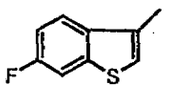
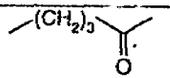
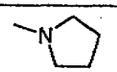
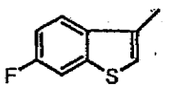
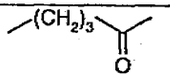
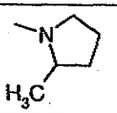
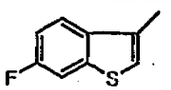
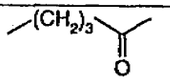
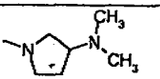
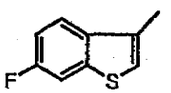
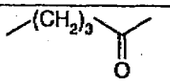
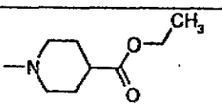
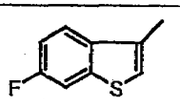
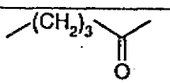
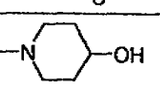
826924		2		N		H	256
826926		2		N		H	86.5
826928		2		N		H	11.2
826683		3		N		H	3.7
826685		3		N		H	154
826686		3		N		H	26
826687		3		N		H	132
826688		3		N		H	217
826689		3		N		H	674

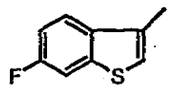
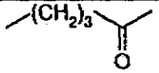
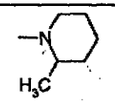
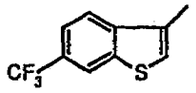
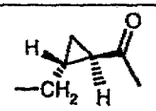
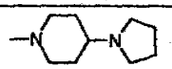
826691		3		N		H	35
826669		2		N		H	0.24
826671		2		N		H	6.8
826672		2		N		H	0.64
826673		2		N		H	7.9
826674		2		N		H	48
826675		2		N		H	8
826676		2		N		H	2

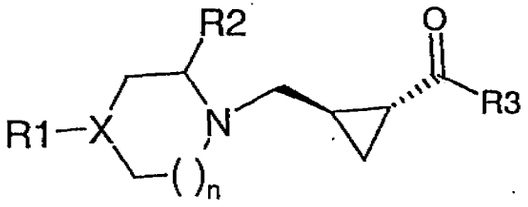
826871		3		N		H	10.7
826872		3		N		H	3.66
826873		3		N		H	1.31
826874		3		N		H	1.72
826875		3		N		H	2.79
826876		3		N		H	2.72
826877		3		N		H	4.72
826878		3		N		H	7.95
826879		3		N		H	1.59

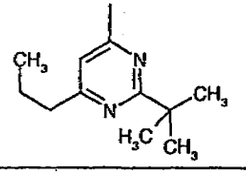
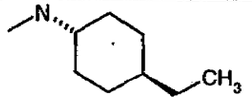
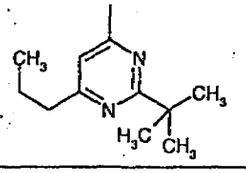
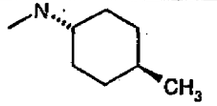
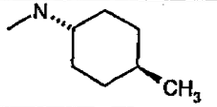
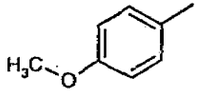
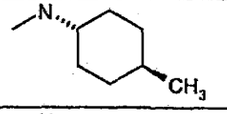
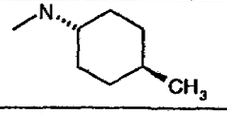
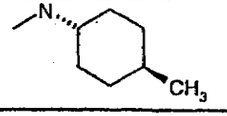
826882		3		N		H	2.93
826883		3		N		H	13.4
826056		2		N		H	5.4
826119		2		N		H	219
826812		2		N		H	7.29
826813		2		N		H	5.16
826814		2		N		H	10.3
826815		2		N		H	31.7
826863		2		N		H	26.6
827064		2		N		$PhCH_2$	245

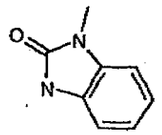
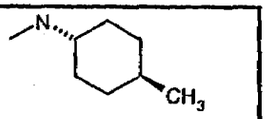
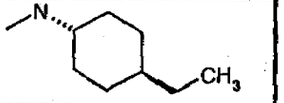
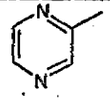
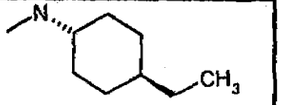
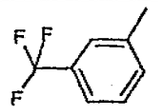
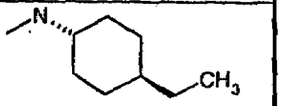
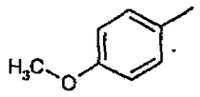
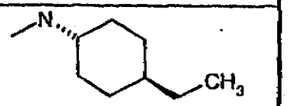
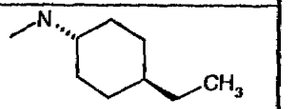
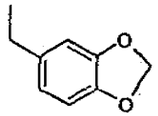
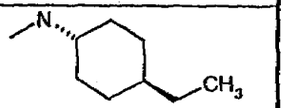
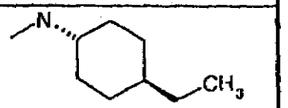
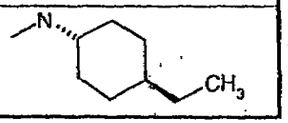
827065		2		N		$PhCH_2$	168
827066		2		N		$PhCH_2$	209
827067		2		N		$PhCH_2$	268
827068		2		N		$PhCH_2$	197
827063		2		N		$PhCH_2$	373
827082		2		N		$Ph(CH_2)_3$	303
827084		2		N		$Ph(CH_2)_3$	266
827092		2		N		$PhCH_2$	316
827093		2		N		$PhCH_2$	84
827094		2		N		$PhCH_2$	34.6

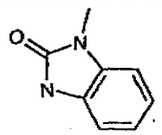
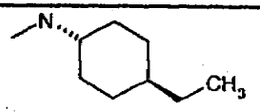
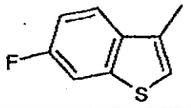
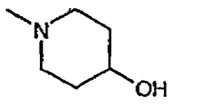
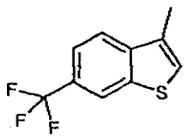
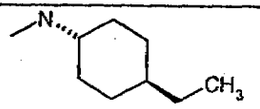
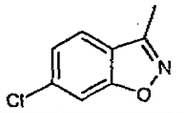
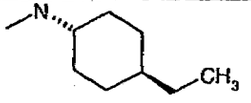
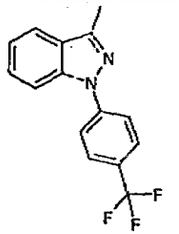
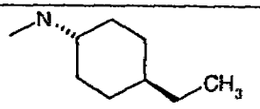
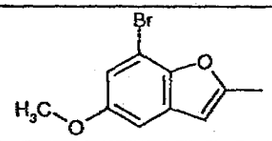
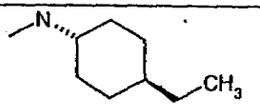
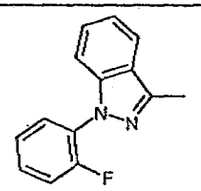
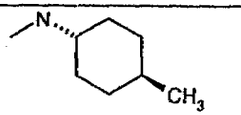
827095		2		N		$PhCH_2$	37.8
827096		2		N		$PhCH_2$	44.7
827097		2		N		$PhCH_2$	51.5
827098		2		N		$PhCH_2$	82.9
827099		2		N		$PhCH_2$	144
827100		2		N		$PhCH_2$	63.5
827103		2		N		$PhCH_2$	81.7
827104		2		N		$PhCH_2$	141
827112		2		N		$Ph(CH_2)_3$	126
827113		2		N		$Ph(CH_2)_3$	95

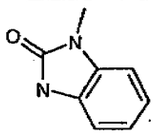
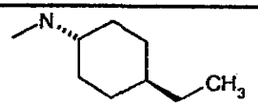
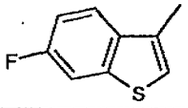
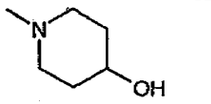
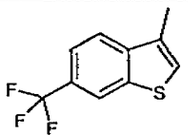
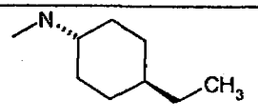
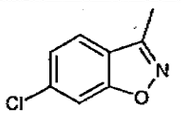
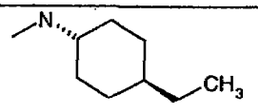
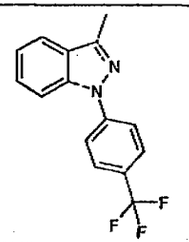
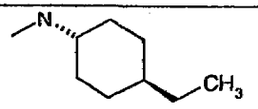
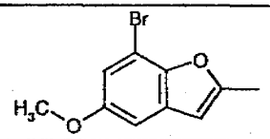
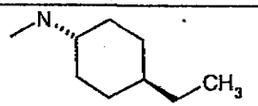
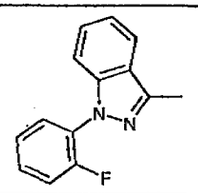
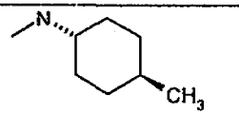
827114		2		N		$Ph(CH_2)_3$	120
826690 (racemic)		3		N		H	83% Inh @ 0.1 nM

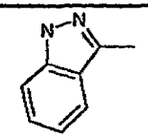
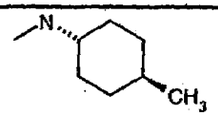
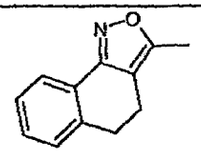
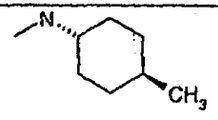
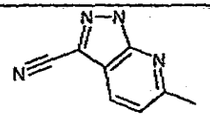
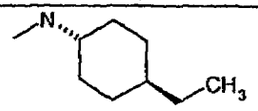
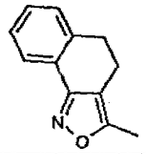
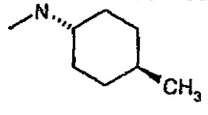
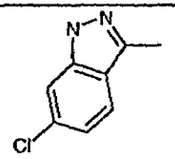
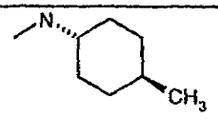
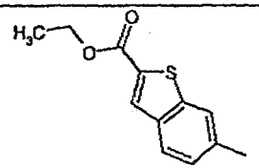
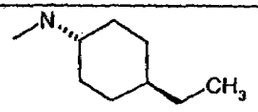
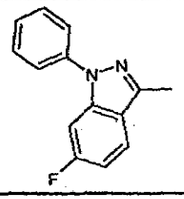
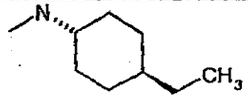


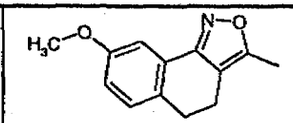
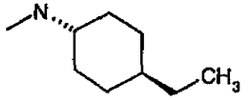
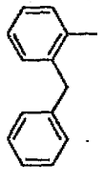
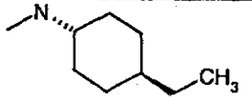
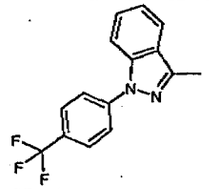
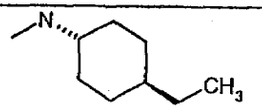
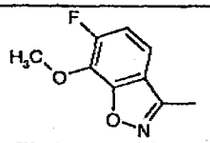
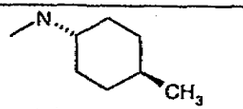
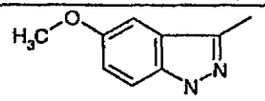
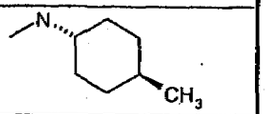
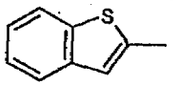
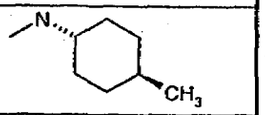
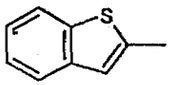
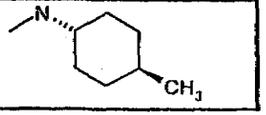
MDL #	D3 KI (nM)	Chirality	*n*	X	R1	R2	R3
817274	4.49	Racemic	1	N		H	
817275	3.34	Racemic	1	N		H	
827184	237	Racemic	1	N	t-Boc	H	
827192	150	Racemic	1	N		Me	
827202	177	Racemic	1	N	-CH_2Ph	H	
827209	30.4	Racemic	1	CH	-CH_2Ph	H	

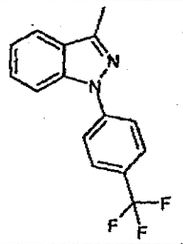
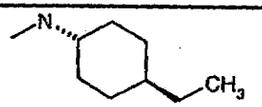
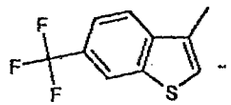
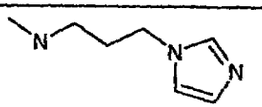
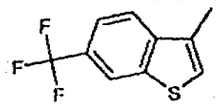
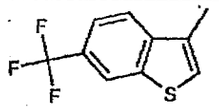
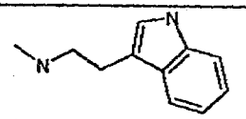
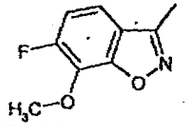
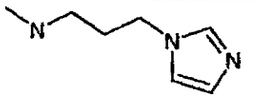
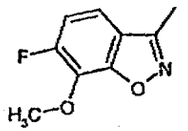
827211	353	Racemic	1	CH		H	
827223	159	Racemic	1	N	t-Boc	H	
827226	16.1	Racemic	1	N		H	
827229	1.71	Racemic	1	N		H	
827231	60.6	Racemic	1	N		CH_3	
827237	153	Racemic	1	N	$-CH_2CH_2Ph$	H	
827240	152	Racemic	1	N		H	
827241	89.5	Racemic	1	N	$-CH_2Ph$	H	
827248	19.4	Racemic	1	CH	$-CH_2Ph$	H	

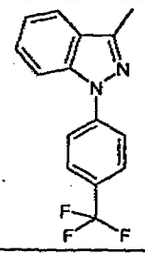
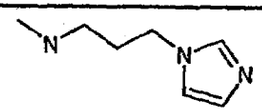
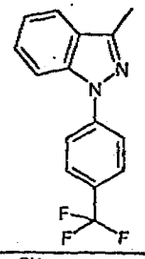
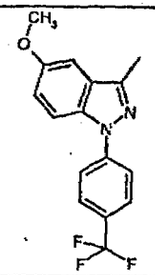
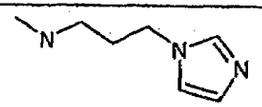
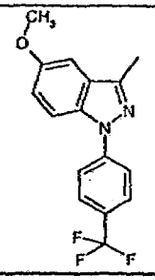
827250	45.2	Racemic	1	CH		H	
828716	2.38	R,R	1	N		H	
829006DA	12.4	R,R	1	N		H	
829363	63.9	Racemic	1	CH		H	
830046	16.5	Racemic	1	N		H	
830112	54	Racemic	1	CH		H	
830114	5.42	Racemic	1	N		H	

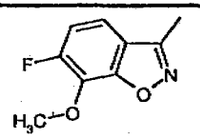
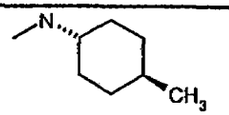
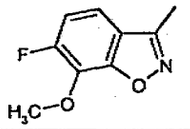
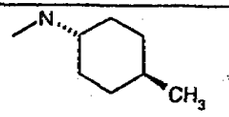
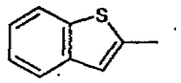
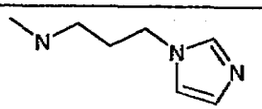
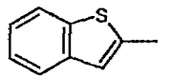
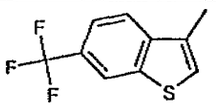
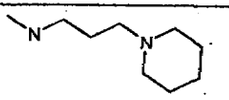
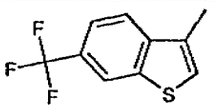
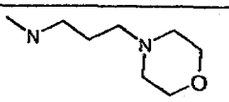
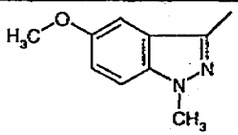
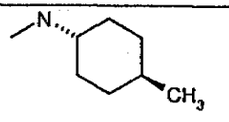
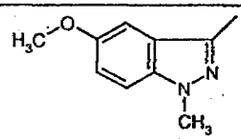
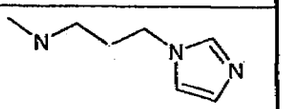
827250	45.2	Racemic	1	CH		H	
828716	2.38	R,R	1	N		H	
829006DA	12.4	R,R	1	N		H	
829363	63.9	Racemic	1	CH		H	
830046	16.5	Racemic	1	N		H	
830112	54	Racemic	1	CH		H	
830114	5.42	Racemic	1	N		H	

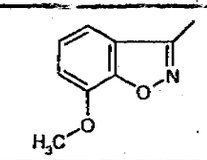
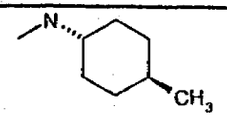
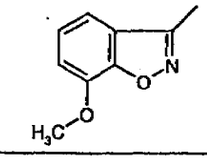
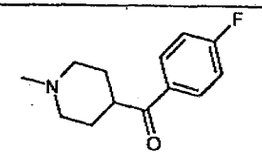
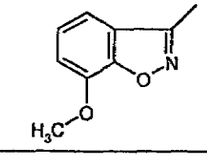
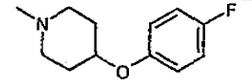
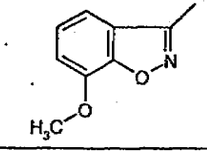
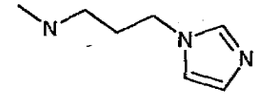
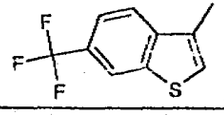
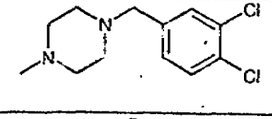
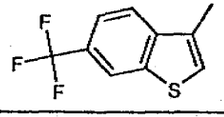
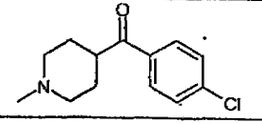
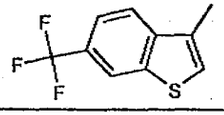
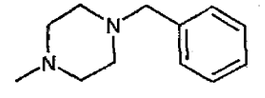
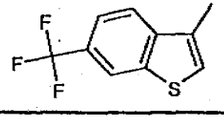
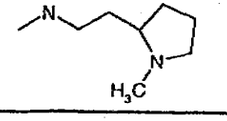
830116	13.1	Racemic	1	N		H	
830121	47.1	Racemic	1	N		H	
830122	67.6	Racemic	2	N		H	
830123	73.8	Racemic	2	N		H	
830124	1.84	Racemic	1	N		H	
830128	69.7	Racemic	2	N		H	
830129	4.16	Racemic	1	N		H	

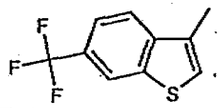
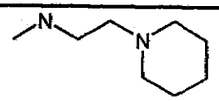
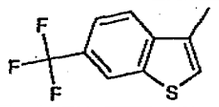
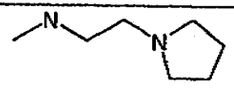
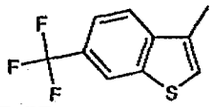
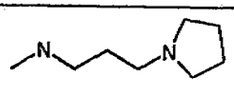
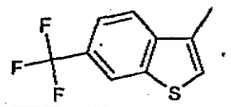
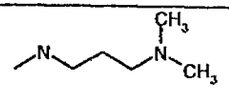
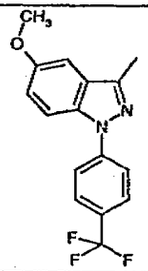
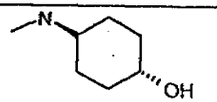
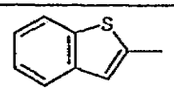
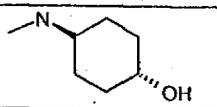
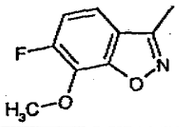
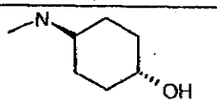
830131	34.1	Racemic	2	N		H	
830132	9.26	Racemic	1	CH		H	
830133	176	Racemic	1	CH		H	
830134	0.602	Racemic	1	CH		H	
830439	17.6	Racemic	1	N		H	
831147	40.8	S,S	1	CH		H	
831148	0.454	R,R	1	CH		H	

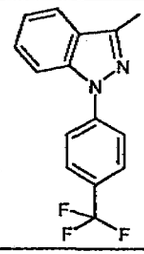
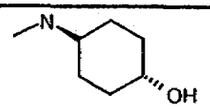
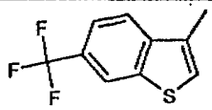
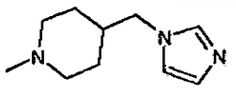
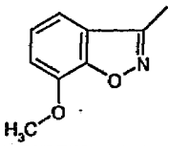
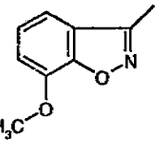
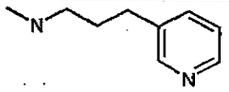
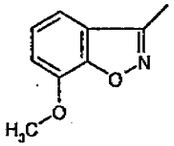
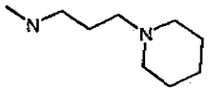
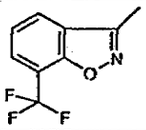
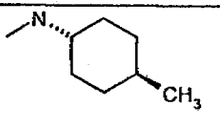
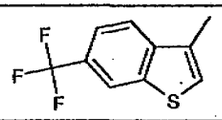
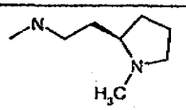
831226	26.7	R,R	1	N		H	
831269	4.08	R,R	1	N		H	
831270	17.8	R,R	1	N		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph
831271	6.57	R,R	1	N		H	
831309	40.6	R,R	1	CH		H	
831310	103	R,R	1	CH		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph

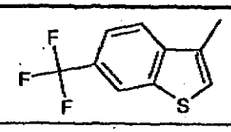
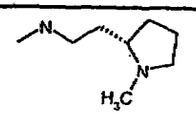
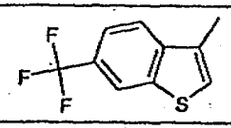
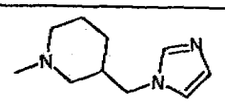
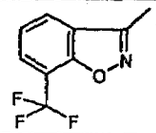
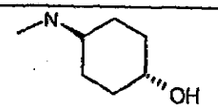
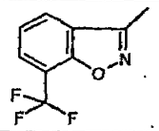
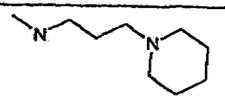
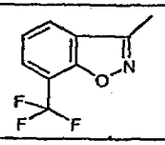
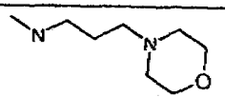
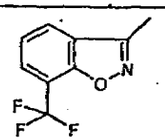
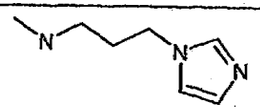
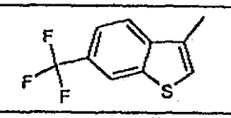
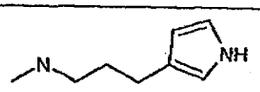
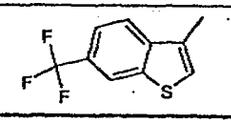
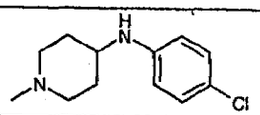
831311	38.7	R,R	1	CH		H	
831312	214	R,R	1	CH		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph
831313	134	R,R	1	N		H	
831314	133	R,R	1	N		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph

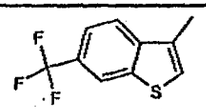
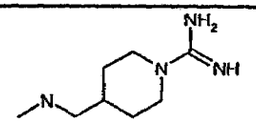
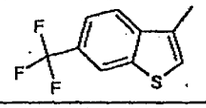
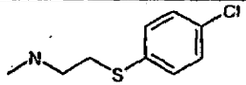
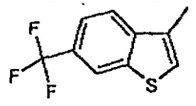
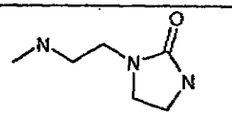
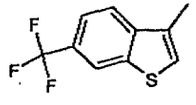
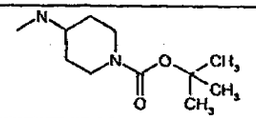
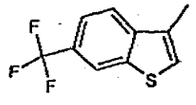
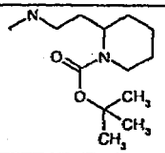
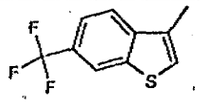
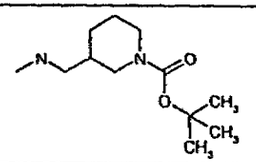
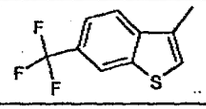
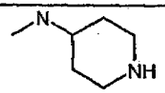
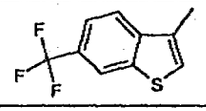
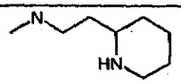
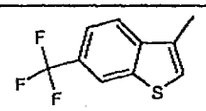
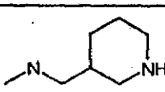
831360	17.1	S,S	1	CH		H	
831361	1.75	R,R	1	CH		H	
831488	0.725	R,R	1	CH		H	
831489	16.9	R,R	1	CH		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph
831491	0.187	R,R	1	N		H	
831492	0.432	R,R	1	N		H	
831768	0.904	R,R	1	N		H	
831808	3.84	R,R	1	N		H	

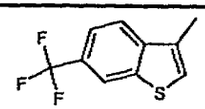
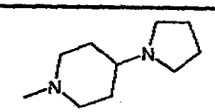
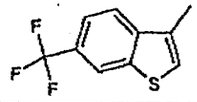
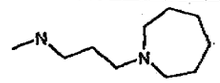
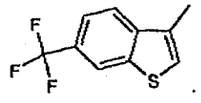
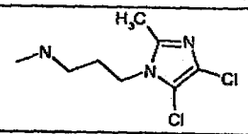
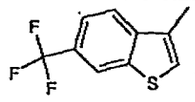
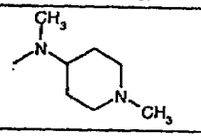
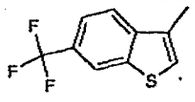
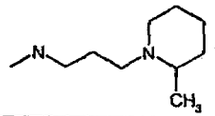
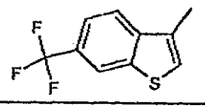
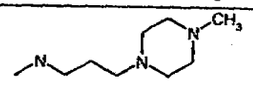
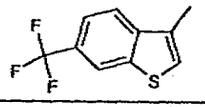
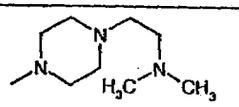
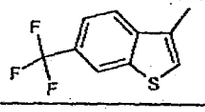
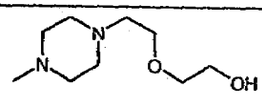
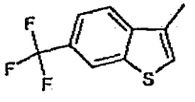
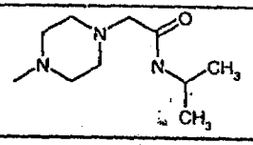
831809	0.0284	R,R	1	CH		H	
831810	124	R,R	1	CH		H	
831878	189	R,R	1	CH		H	
831880	100	R,R	1	CH		H	
831881	109	R,R	1	N		H	
831882	57.3	R,R	1	N		H	
831883	48.1	R,R	1	N		H	
831884	1.94	R,R, (R,S)	1	N		H	

831885	35.3	R,R	1	N		H	
831886	16.8	R,R	1	N		H	
831887	6.5	R,R	1	N		H	
831888	17.5	R,R	1	N		H	
831949	29	R,R	1	N		H	
831950	5.48	R,R	1	CH		H	
831952	42.8	R,R	1	CH		H	

831953	37.4	R,R	1	CH		H	
831958	13	R,R	1	N		H	
832102	81.5	R,R	1	CH		H	-NH-$(CH_2)_3$-Ph
832104	619.7	R,R	1	CH		H	
832108	178	R,R	1	CH		H	
832203	4.76	R,R	1	CH		H	
832216	76.5	R,R,R	1	N		H	

832217	44.1	R,R,S	1	N		H	
832268	2.62	R,R, (RS)	1	N		H	
832271	112.29	R,R	1	CH		H	
832272	144.72	R,R	1	CH		H	
832273	205	R,R	1	CH		H	
832274	52.4	R,R	1	CH		H	
832494	25	R,R	1	N		H	
832495	63.6	R,R	1	N		H	

832496	3.66	R,R	1	N		H	
832497	38	R,R	1	N		H	
832498	70.3	R,R	1	N		H	
832499	19.7	R,R	1	N		H	
832500	161	R,R (R,S)	1	N		H	
832501	41.4	R,R (R,S)	1	N		H	
832502	2.67	R,R	1	N		H	
832503	11.11	R,R (R,S)	1	N		H	
832504	5.77	R,R (R,S)	1	N		H	

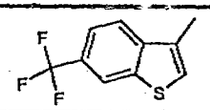
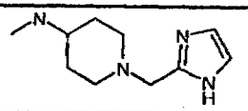
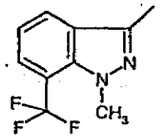
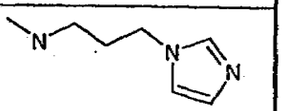
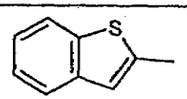
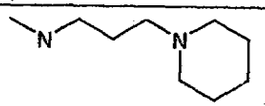
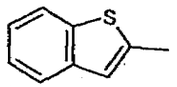
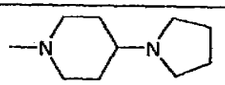
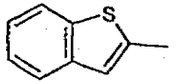
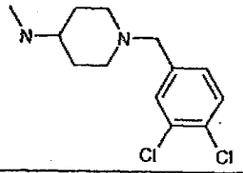
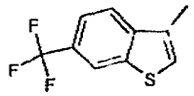
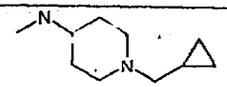
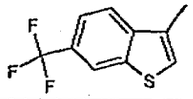
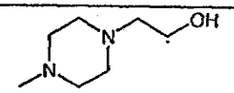
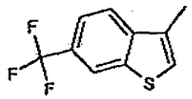
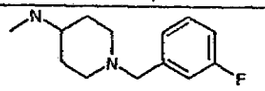
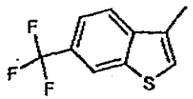
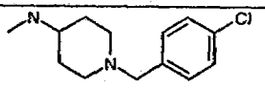
832510	25	R,R	1	N		H	
832511	12.3	R,R	1	N		H	
832512	15.7	R,R	1	N		H	
832577	1.85	R,R	1	N		H	
832578	25.8	R,R,(R,S)	1	N		H	
832579	6.29	R,R	1	N		H	
832580	28.83	R,R	1	N		H	
832581	67.35	R,R	1	N		H	
832582	25	R,R	1	N		H	

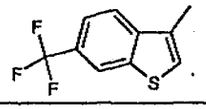
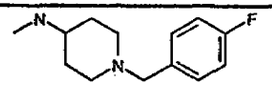
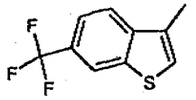
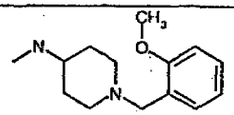
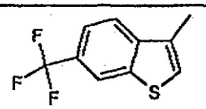
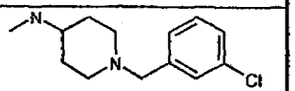
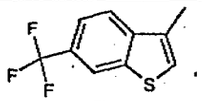
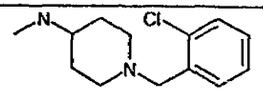
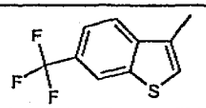
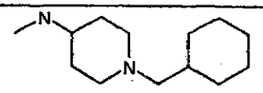
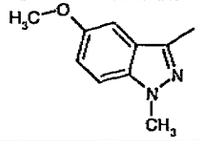
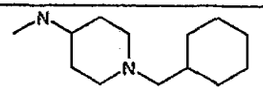
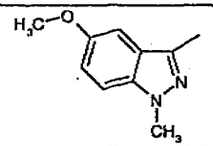
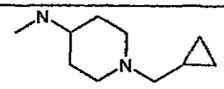
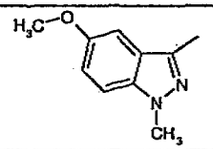
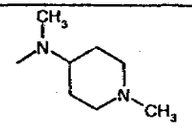
991

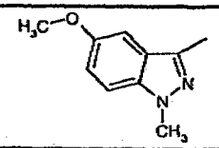
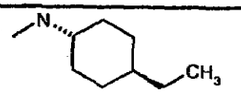
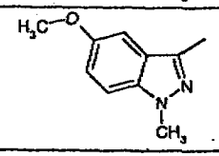
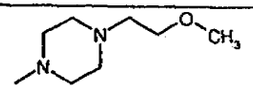
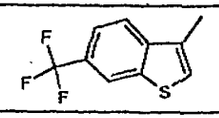
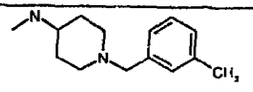
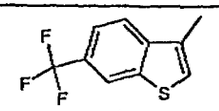
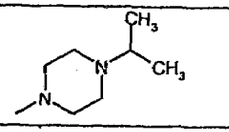
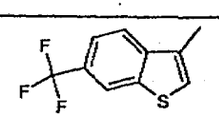
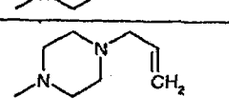
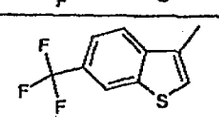
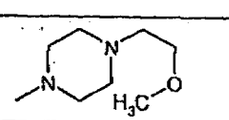
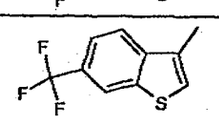
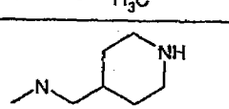
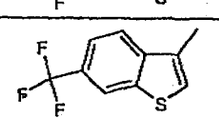
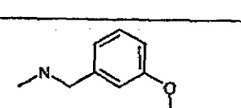
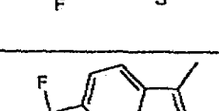
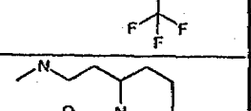
256

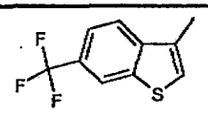
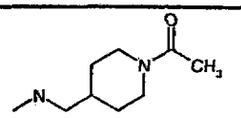
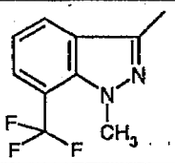
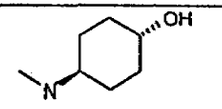
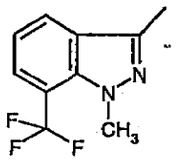
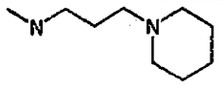
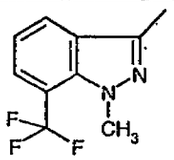
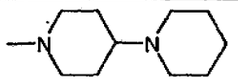
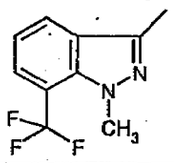
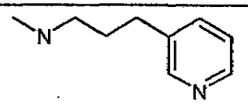
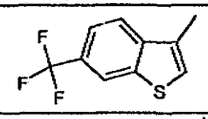
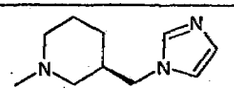
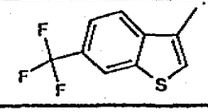
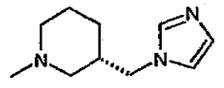
991

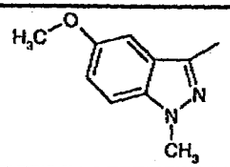
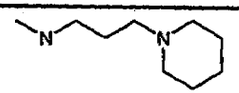
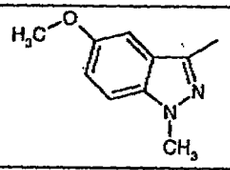
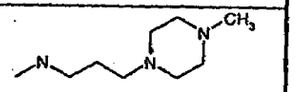
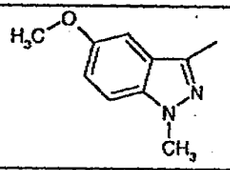
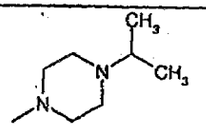
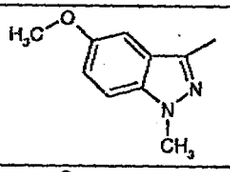
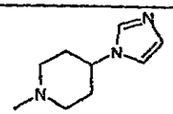
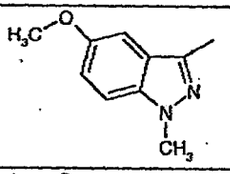
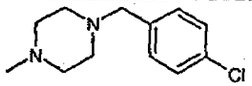
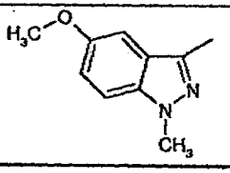
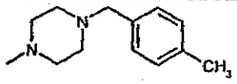
261

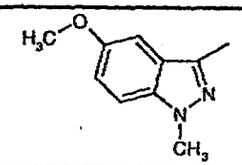
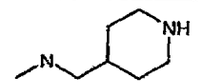
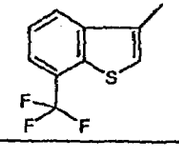
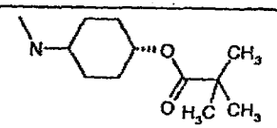
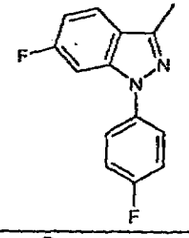
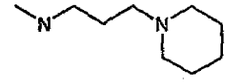
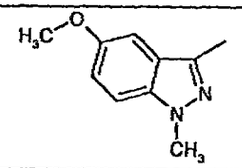
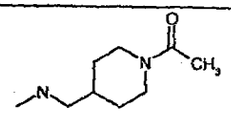
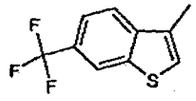
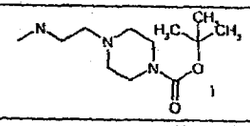
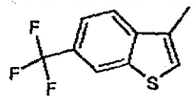
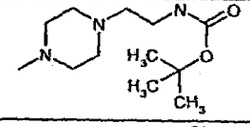
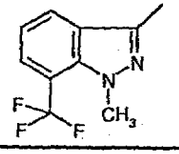
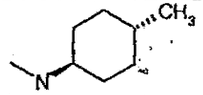
832583	1.61	R,R	1	N		H	
832654	4.72	R,R	1	CH		H	
832714	12.4	R,R	1	CH		H	
832715	166.46	R,R	1	CH		H	
832716	7.54	R,R	1	CH		H	
832734	9.85	R,R	1	N		H	
832735	36.8	R,R	1	N		H	
832736	2.74	R,R	1	N		H	
832737	5.42	R,R	1	N		H	

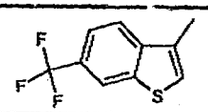
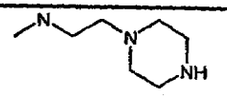
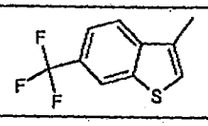
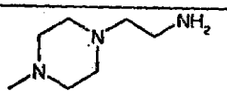
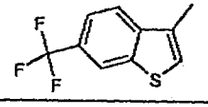
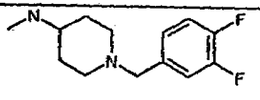
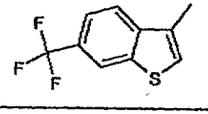
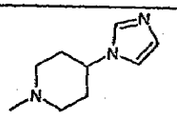
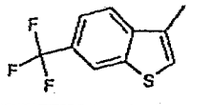
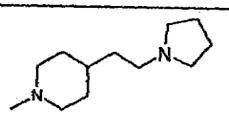
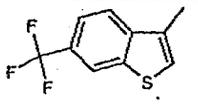
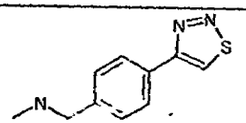
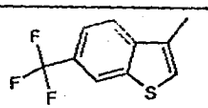
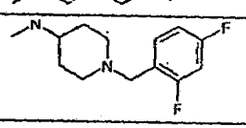
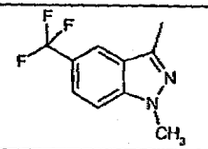
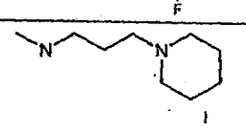
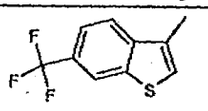
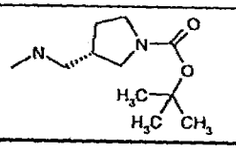
832738	3.26	R,R	1	N		H	
832739	2.89	R,R	1	N		H	
832740	30.2	R,R	1	N		H	
832741	6.03	R,R	1	N		H	
832742	5.75	R,R	1	N		H	
832743	2.36	R,R	1	N		H	
832744	1.37	R,R	1	N		H	
832745	15.04	R,R	1	N		H	

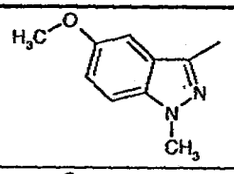
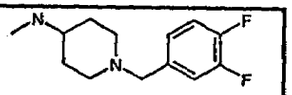
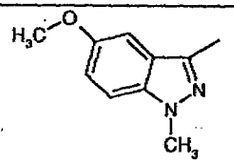
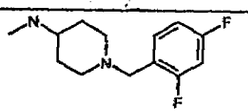
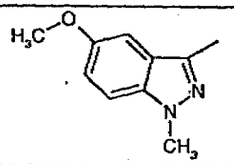
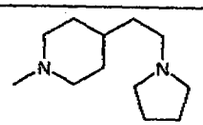
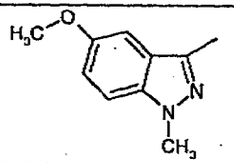
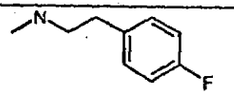
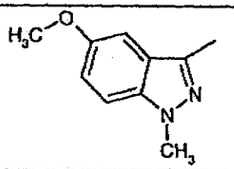
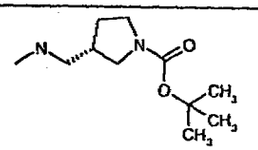
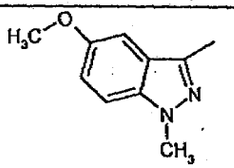
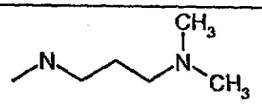
832747ES	1.05	R,R	1	N		H	
832748FH	79.07	R,R	1	N		H	
832789	3.05	R,R	1	N		H	
832833	18.2	R,R	1	N		H	
832834	12.2	R,R	1	N		H	
832835	18.1	R,R	1	N		H	
832859	14.3	R,R	1	N		H	
833062	55.4	R,R	1	N		H	
833064	28.8	R,R, (R,S)	1	N		H	

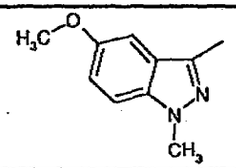
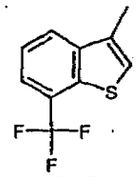
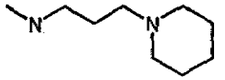
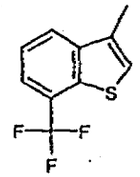
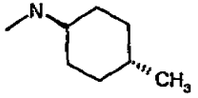
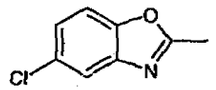
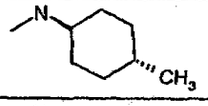
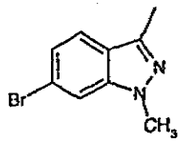
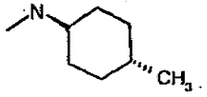
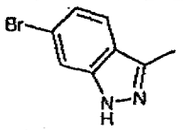
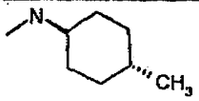
833065	692.37	R,R	1	N		H	
833080	22.9	R,R	1	CH		H	
833090	41.85	R,R	1	CH		H	
833091	117.7	R,R	1	CH		H	
833092	33.47	R,R	1	CH		H	
833097	0.9	R,R,S	1	N		H	
833098	8.84	R,R,R	1	N		H	

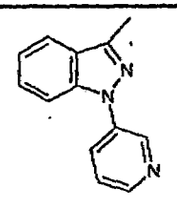
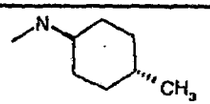
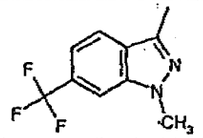
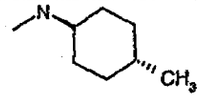
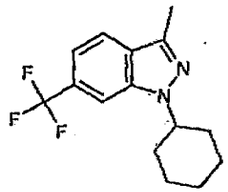
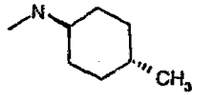
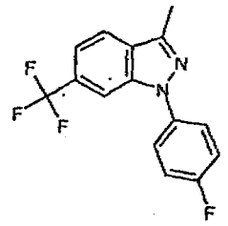
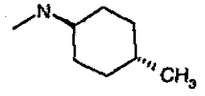
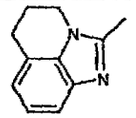
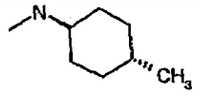
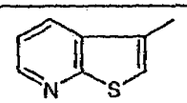
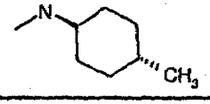
833120	138	R,R	1	N		H	
833121	26.5	R,R	1	N		H	
833122	52.89	R,R	1	N		H	
833123	26.26	R,R	1	N		H	
833124	26.83	R,R	1	N		H	
833125	70.76	R,R	1	N		H	

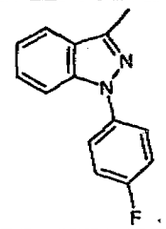
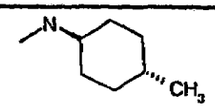
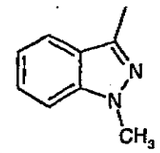
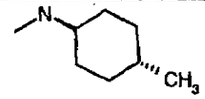
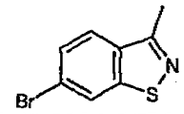
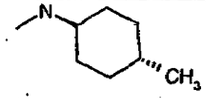
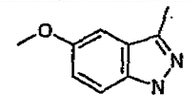
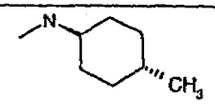
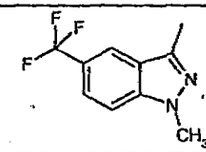
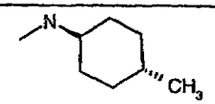
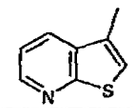
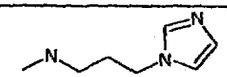
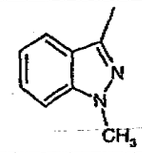
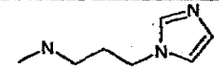
833136	14.3	R,R	1	N		H	
833151	11.2	R,R	1	CH		H	
833157	43.88	R,R	1	CH		H	
833197	45.38	R,R	1	N		H	
833277	16.7	R,R	1	N		H	
833278	7.04	R,R	1	N		H	
833305	8.81	R,R	1	CH		H	

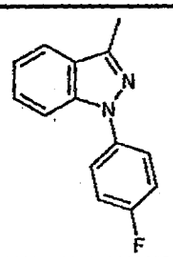
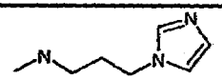
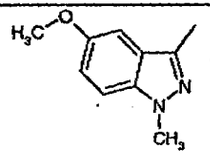
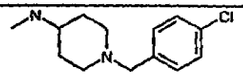
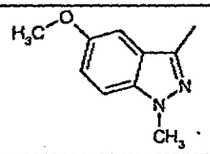
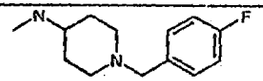
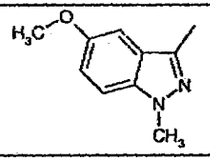
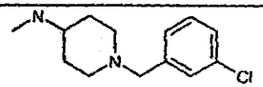
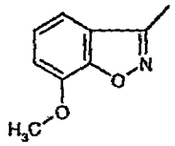
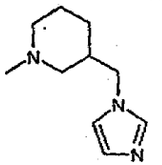
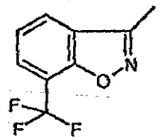
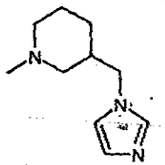
833322	12.8	R,R	1	N		H	
833323	3.46	R,R	1	N		H	
833512	2.17	R,R	1	N		H	
833513	43.1	R,R	1	N		H	
833514	0.36	R,R	1	N		H	
833515	48.3	R,R	1	N		H	
833516	21.7	R,R	1	N		H	
833585ES	5.86	R,R	1	CH		H	
833625	22.2	R,R,R	1	N		H	

833626	2.17	R,R	1	N		H	
833627	1.63	R,R	1	N		H	
833628	95.82	R,R	1	N		H	
833629	2.69	R,R	1	N		H	
833630	52.09	R,R,R	1	N		H	
833631	31.3	R,R	1	N		H	

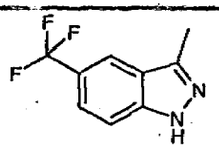
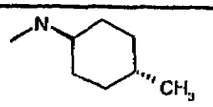
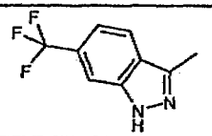
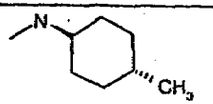
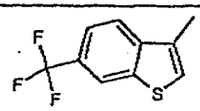
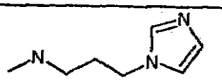
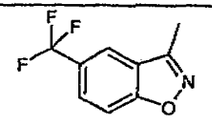
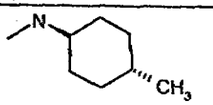
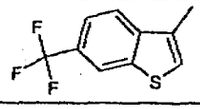
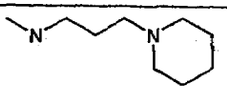
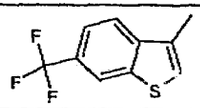
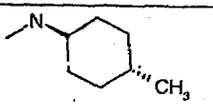
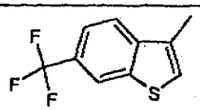
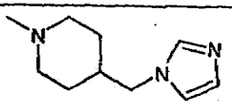
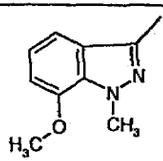
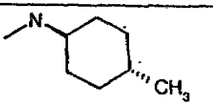
833632	4.06	R,R,R	1	N		H	
833686	7.22	R,R	1	CH		H	
833690	7.97	R,R	1	CH		H	
833692	72.9	R,R	1	CH		H	
833693	18.4	R,R	1	CH		H	
833694	46.9	R,R	1	CH		H	

833695	176	R,R	1	CH		H	
833696	268	R,R	1	CH		H	
833697	105	R,R	1	CH		H	
833698	134	R,R	1	CH		H	
833699	7.2	R,R	1	N		H	
833700	3.24	R,R	1	N		H	

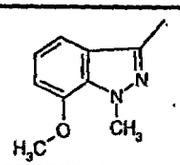
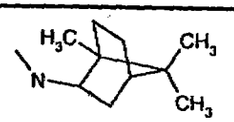
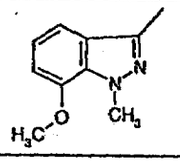
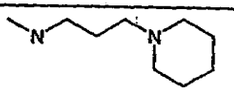
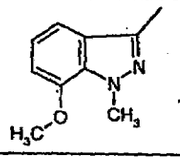
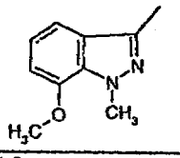
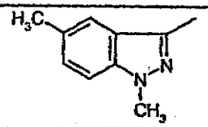
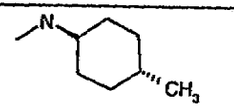
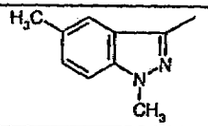
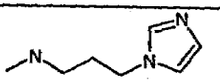
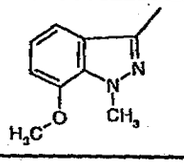
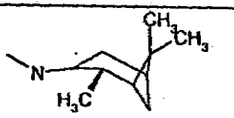
833701	1.28	R,R	1	N		H	
833702	0.495	R,R	1	N		H	
833703	1.92	R,R	1	CH		H	
833704	2.3	R,R	1	N		H	
833769	1.63	R,R	1	CH		H	
833821	6.91	R,R	1	N		H	
833822	0.64	R,R	1	N		H	

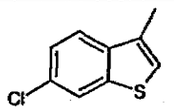
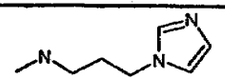
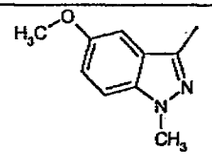
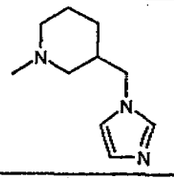
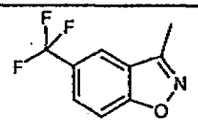
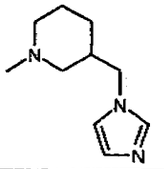
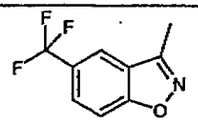
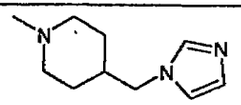
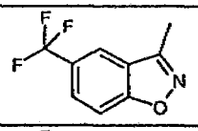
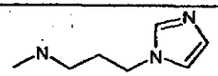
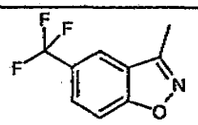
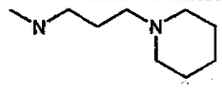
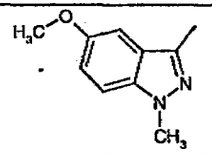
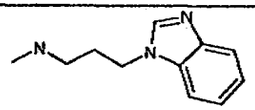
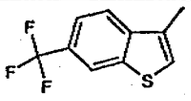
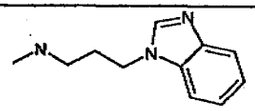
833823	0.637	R,R	1	N		H	
833834	0.333	R,R	1	N		H	
833835	0.499	R,R	1	N		H	
833836	1.36	R,R	1	N		H	
833910	1.09	R,R, (R,S)	1	CH		H	
833911	1.26	R,R (R,S)	1	CH		H	

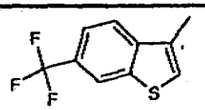
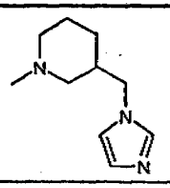
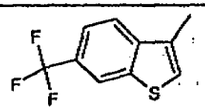
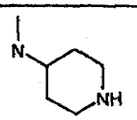
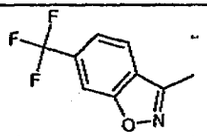
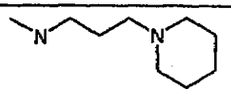
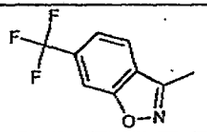
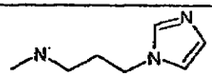
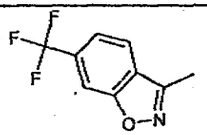
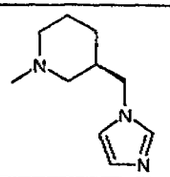
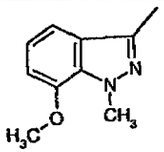
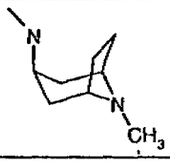
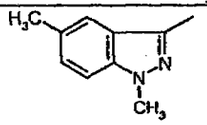
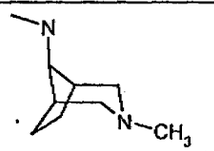
1003
8972
8973

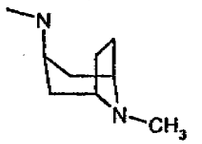
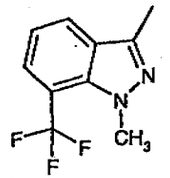
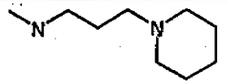
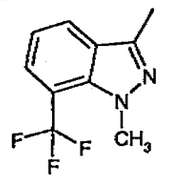
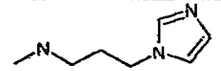
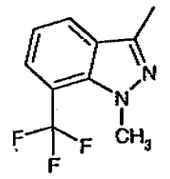
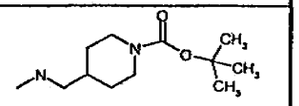
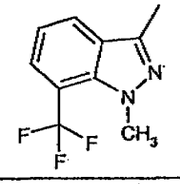
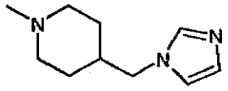
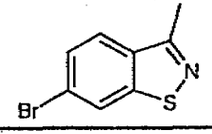
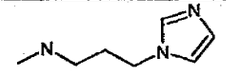
833934	0.633	R,R	1	CH		H	
833941	8.98	R,R	1	CH		H	
834003	3.51	R,R	1	CH		H	
834012	0.241	R,R	1	CH		H	
834015	1.24	R,R	1	CH		H	
834016	1.63	R,R	1	CH		H	
834017	1.62	R,R	1	CH		H	
834054	13.8	R,R	1	CH		H	

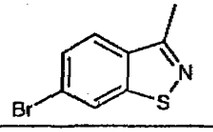
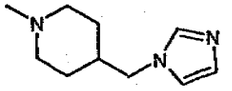
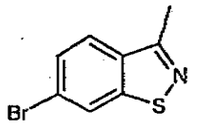
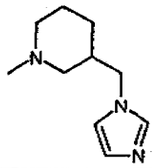
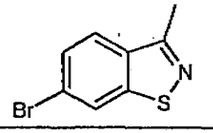
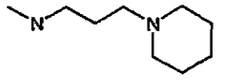
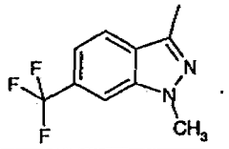
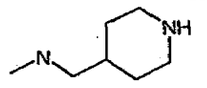
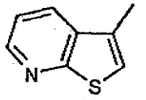
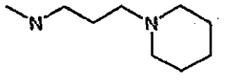
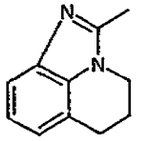
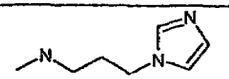
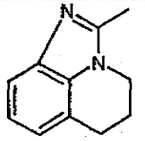
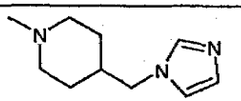
269

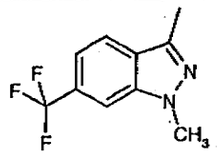
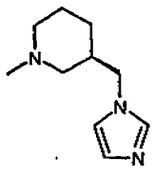
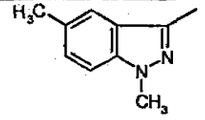
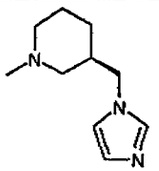
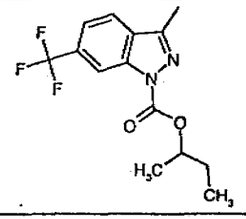
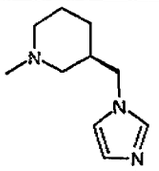
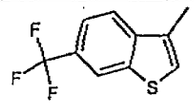
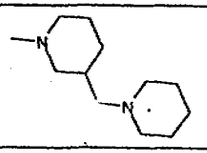
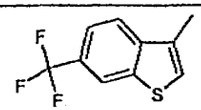
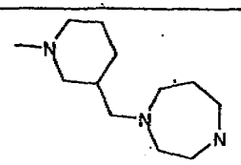
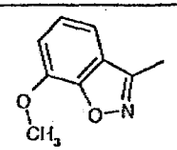
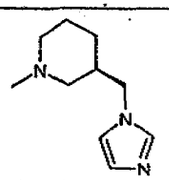
834055	62	R,R	1	CH		H	
834056	93.2	R,R	1	CH		H	
834057	89.4	R,R	1	CH		H	
834058	91.4	R,R	1	CH		H	
834059	2.76	R,R	1	CH		H	
834129	6.75	R,R	1	CH		H	
834171	65.2	R,R	1	CH		H	

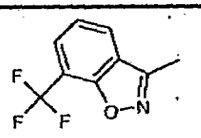
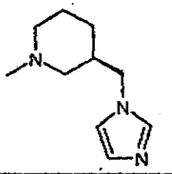
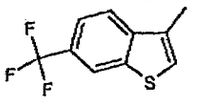
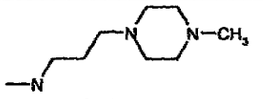
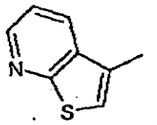
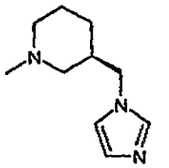
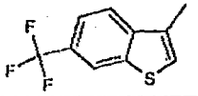
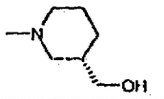
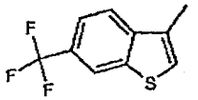
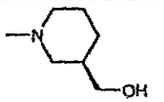
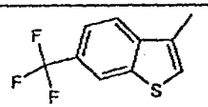
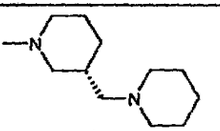
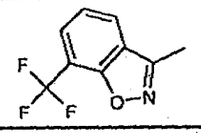
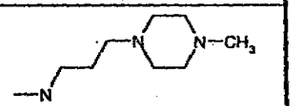
834172	0.837	R,R	1	N		H	
834173	5.15	R,R (R,S)	1	N		H	
A002200835	0.4	R,R (R,S)	1	CH		H	
A002200836	1.51	R,R	1	CH		H	
A002200837	0.368	R,R	1	CH		H	
A002200838	0.807	R,R	1	CH		H	
A002243383	25.09	R,R	1	N		H	
A002243384	133.36	R,R	1	N		H	

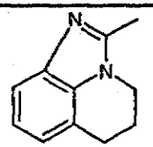
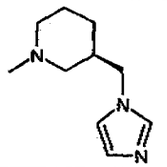
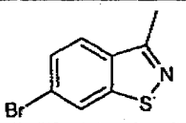
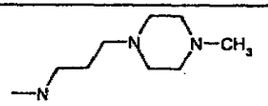
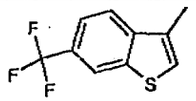
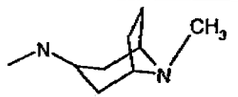
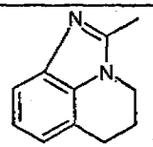
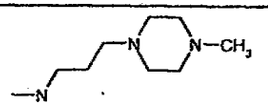
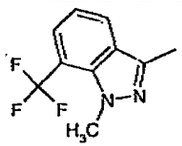
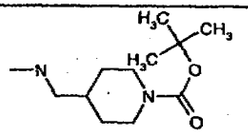
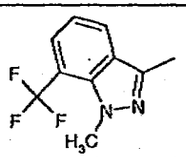
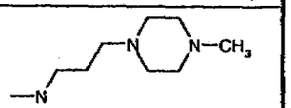
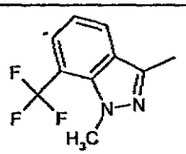
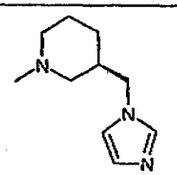
A002287512	0.647	R,R (R,S)	1	CH		H	
A002287513	3.57	R,R	1	CH		H	
A002287764	0.48	R,R	1	CH		H	
A002287765	0.011	R,R	1	CH		H	
A002287766	126.3	R,R,S	1	CH		H	
A002328939	201.16	R,R	1	CH		H	
A002328940	26.8	R,R	1	CH		H	

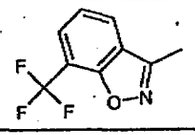
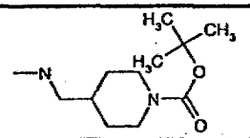
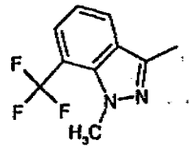
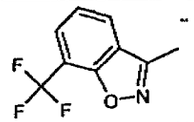
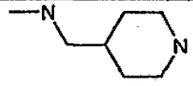
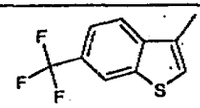
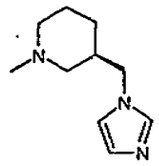
A002328941	23.88	R,R	1	CH		H	
A002329092	321.2	R,R	1	CH		H	
A002329093	411.4	R,R	1	CH		H	
A002329094	7.08	R,R	1	CH		H	
A002329095	26.47	R,R	1	CH		H	
A002329097	101.2	R,R	1	CH		H	

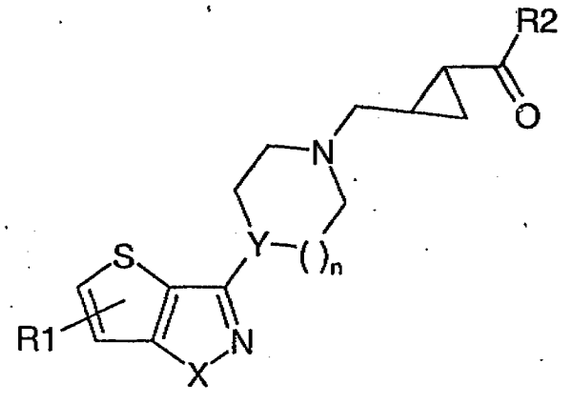
A002329098	345.2	R,R	1	CH		H	
A002329099	2.06	R,R (R,S)	1	CH		H	
A002329100	6.32	R,R	1	CH		H	
A002436288A	105.69	R,R	1	CH		H	
A002437094	91.93	R,R	1	N		H	
A002437350	16.2	R,R	1	N		H	
A002437351	32.68	R,R	1	N		H	

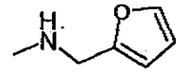
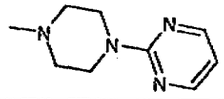
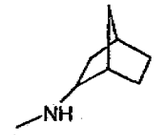
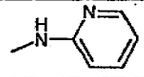
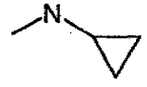
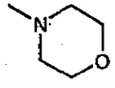
A002437353	0.937	R,R,S	1	CH		H	
A002437354	1.03	R,R,S	1	CH		H	
A002437355	1.87	R,R,S	1	CH		H	
A002437357	14.03	R,R (R,S)	1	N		H	
A002437358	8.858	R,R (R,S)	1	N		H	
A002437359	0.541	R,R,S	1	CH		H	

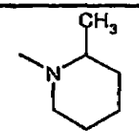
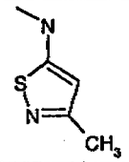
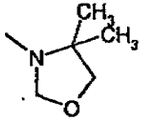
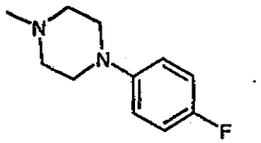
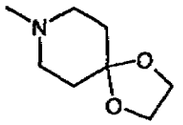
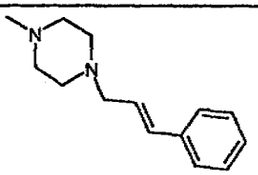
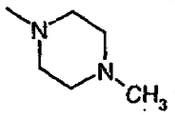
A002437360	0.239	R,R,S	1	CH		H	
A002437517	10.51	R,R	1	CH		H	
A002437802	0.251	R,R,S	1	N		H	
A002438636	13.04	R,R,S	1	N		H	
A002438637	21.18	R,R,R	1	N		H	
A002438638	3.28	R,R,R	1	N		H	
A002438639	97.32	R,R	1	CH		H	

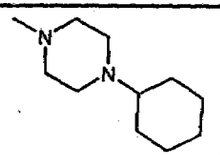
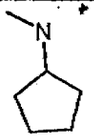
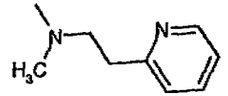
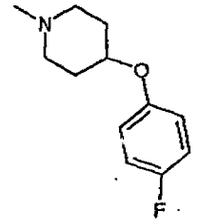
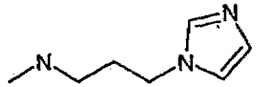
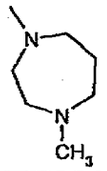
A002438663	1.37	R,R,S	1	N		H	
A002438664	6.49	R,R	1	CH		H	
A002439099	4.91	R,R	1	N		H	
A002439100	551.94	R,R	1	N		H	
A002439258	34.08	R,R	1	CH		H	
A002439259	39.05	R,R	1	CH		H	
A002439260	0.303	R,R,S	1	CH		H	

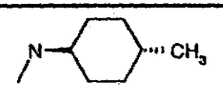
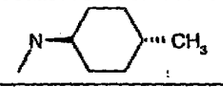
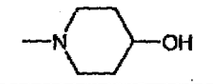
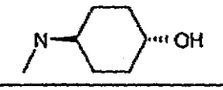
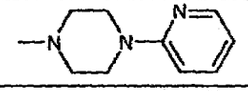
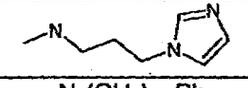
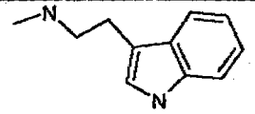
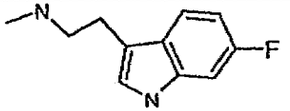
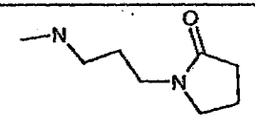
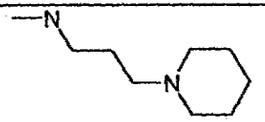
A002439261	55.3	R,R	1	CH		H	
A002440433A	180.18	R,R	1	CH		H	
A002440437A	41.24	R,R	1	CH		H	
A002609935	0.142	R,R,S	1	CH		H	

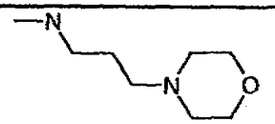
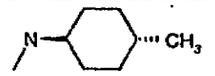
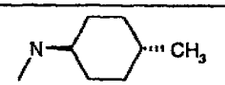
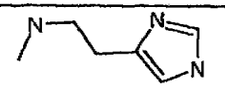
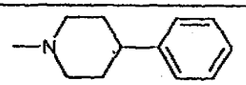
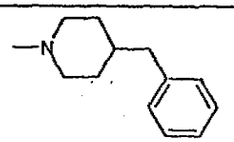
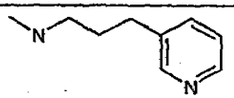
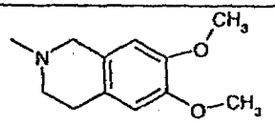
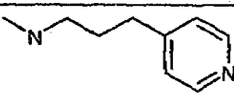


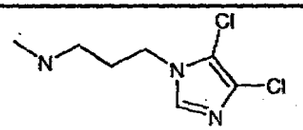
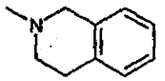
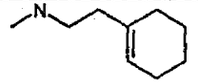
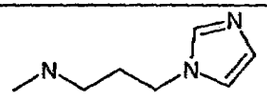
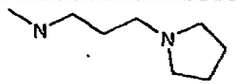
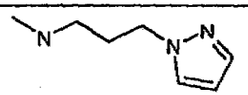
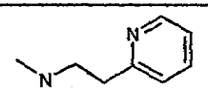
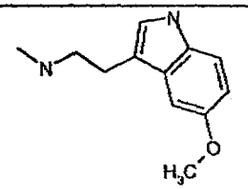
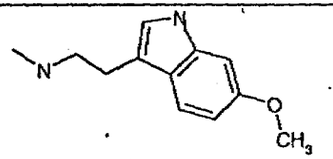
MDL #	D3 KI (nM)	Chirality	X	Y	R1	n	R2
827393	391	Racemic	O	CH	H	1	
827394	391	Racemic	O	CH	H	1	
827395	31.4	Racemic	O	CH	H	1	
827397	111	Racemic	O	CH	H	1	
829460	158	R,R	O	CH	H	1	
829461	306	R,R	O	CH	H	1	

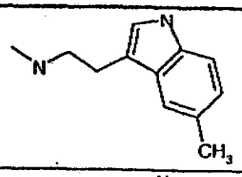
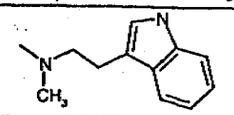
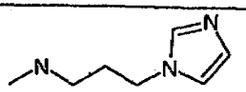
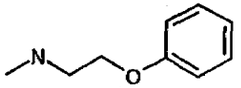
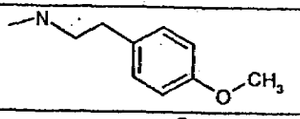
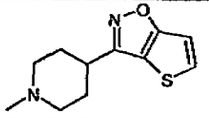
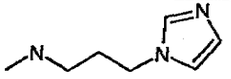
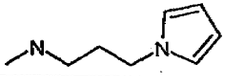
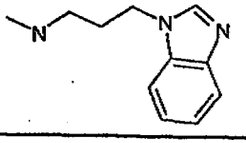
829462	9.65	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
829463	4.76	Racemic	O	CH	H	1	
829464	22.4	R,R	O	CH	H	1	
829465	80.3	R,R	O	CH	H	1	
829466	24.8	R,R	O	CH	H	1	
829467	9.01	R,R	O	CH	H	1	
829590	109	Racemic	O	CH	H	1	

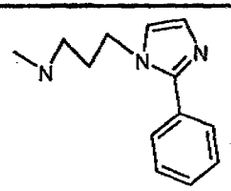
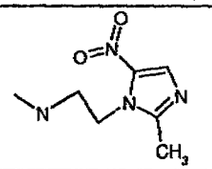
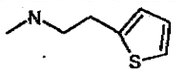
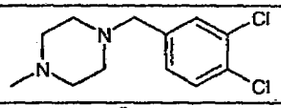
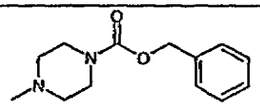
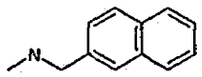
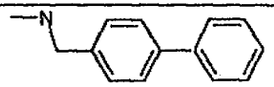
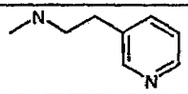
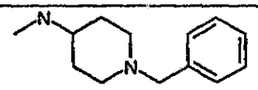
829591	72.4	Racemic	O	CH	H	1	
829592	42.3	Racemic	O	CH	H	1	
829593	350	Racemic	O	CH	H	1	
829594	364	Racemic	O	CH	H	1	
829595	201	Racemic	O	CH	H	1	
829596	4.41	R,R	O	CH	H	1	
829597	226	Racemic	O	CH	H	1	

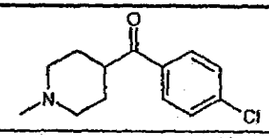
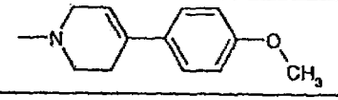
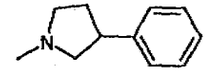
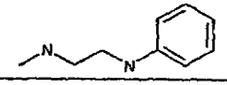
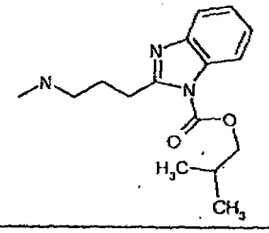
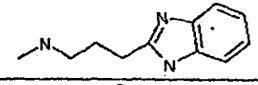
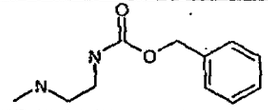
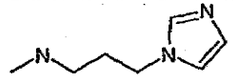
830126	23.8	Racemate	O	N	H	2	
830127	1.66	Racemate	O	N	H	1	
830250	48.6	R,R	O	CH	H	1	
830251	11.4	R,R	O	CH	H	1	
830252	110	R,R	O	CH	H	1	
830827	9.85	R,R	O	CH	3-CH_3	1	
830828	8.57	R,R	O	CH	H	1	-N-$(CH_2)_3$ -Ph
830829	5.3	R,R	O	CH	H	1	-N-$(CH_2)_2$ -Ph
830830	2.58	R,R	O	CH	H	1	
830831	3.19	R,R	O	CH	H	1	
830832	67.7	R,R	O	CH	H	1	
831045	335	R,R	O	CH	H	1	

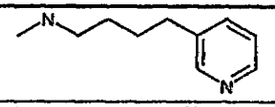
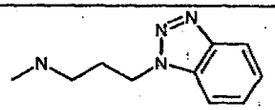
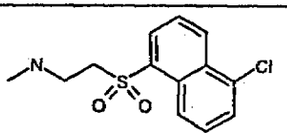
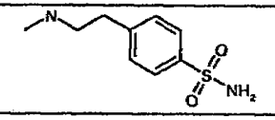
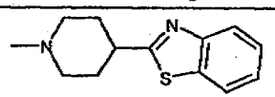
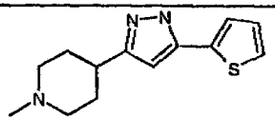
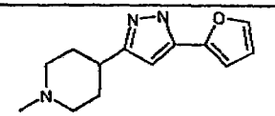
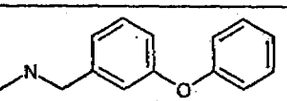
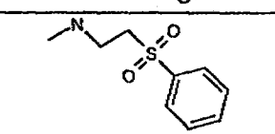
831046	15.5	R,R	O	CH	H	1	
831047	2.87	R,R	O	CH	H	1	-N-$(CH_2)_4$ -Ph
831048	11.3	R,R	O	CH	H	1	-N-$(CH_2)_3$ –N$(CH_3)_2$
831082	38.2	S,S	O	N	H	1	
831083	3.2	R,R	O	N	H	1	
831192	3.44	R,R	O	CH	H	1	
831193	23.8	R,R	O	CH	H	1	
831194	5.06	R,R	O	CH	H	1	
831195	1.84	R,R	O	CH	H	1	
831196	7.81	R,R	O	CH	H	1	
831197	4.17	R,R	O	CH	H	1	

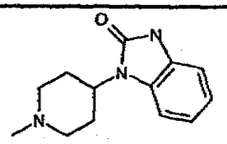
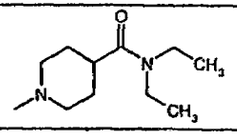
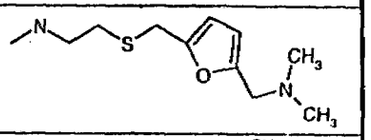
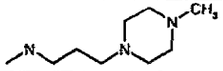
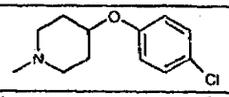
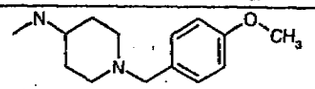
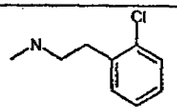
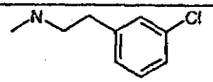
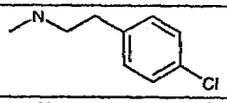
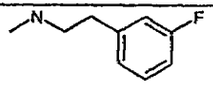
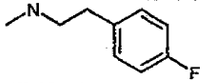
831198	1.76	R,R	O	CH	H	1	
831199	2.78	R,R	O	CH	H	1	
831215	5.92	R,R	O	CH	H	1	
831267	28.3	R,R	N-Ts	N	H	1	
831272	6.22	R,R	O	CH	H	1	
831273	68.6	R,R	O	CH	H	1	
831274	17.4	R,R	O	CH	H	1	
831275	5.15	R,R	O	CH	H	1	
831276	3.85	R,R	O	CH	H	1	

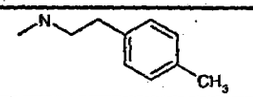
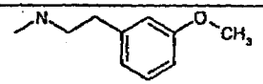
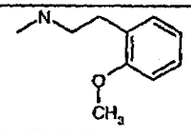
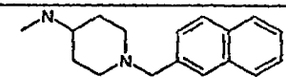
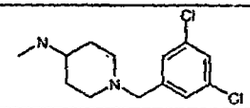
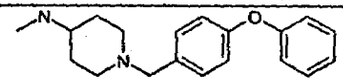
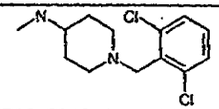
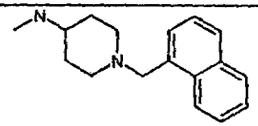
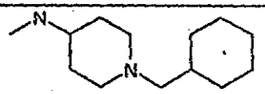
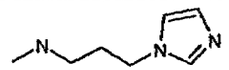
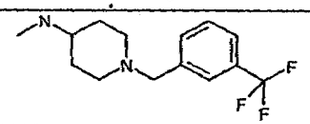
831277	5.38	R,R	O	CH	H	1	
831278	18.1	R,R	O	CH	H	1	
831315	29.3	R,R	NH	N	H	1	
831343	13.7	R,R	O	CH	H	1	
831344	22.1	R,R	O	CH	H	1	
831345	34.4	R,R	O	CH	H	1	
831374	1.12	R,R	O	CH	CH_3	1	
831375	2.9	R,R	O	CH	CH_3	1	-N-$(CH_2)_3$-Ph
831376	40.3	R,R	O	CH	H	1	
831377	4.68	R,R	O	CH	H	1	

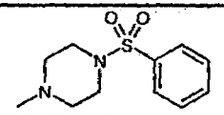
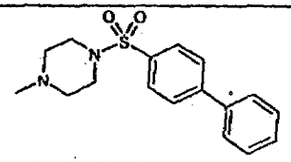
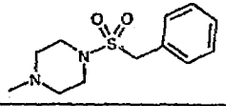
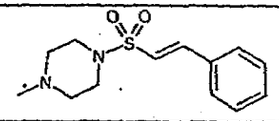
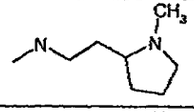
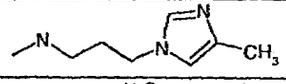
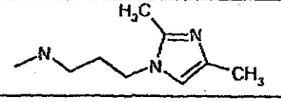
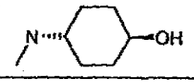
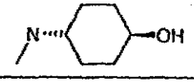
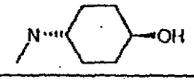
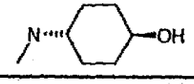
831378	35.6	R,R	O	CH	H	1	
831379	46.7	R,R	O	CH	H	1	
831385	22.7	Racemic	O	CH	H	1	
831390	0.861	Racemic	O	CH	H	1	
831453	18.3	Racemic	O	CH	H	1	
831454	1.86	Racemic	O	CH	H	1	
831455	6.79	Racemic	O	CH	H	1	
831456	6.21	Racemic	O	CH	H	1	
831457	1.83	Racemic	O	CH	H	1	

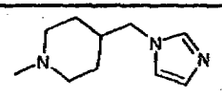
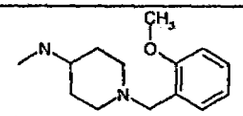
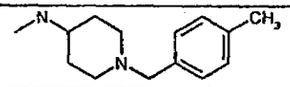
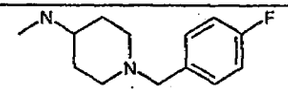
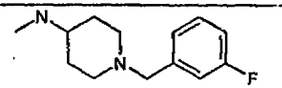
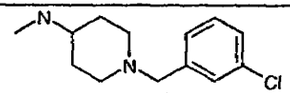
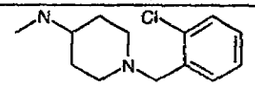
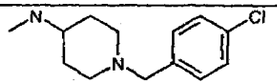
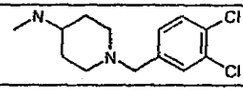
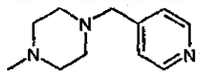
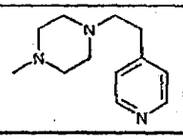
831458	7.43	Racemic	O	CH	H	1	
831493	4.95	R,R	O	N	H	1	
831494	28.3	R,R	O	N	H	1	-N-$(CH_2)_3$ -Ph
831599	49.8	Racemic	O	CH	H	1	
831602	19.6	Racemic	O	CH	H	1	
831603	20.9	Racemic	O	CH	H	1	
831621	70.3	Racemic	O	CH	H	1	
831622	34.6	Racemic	O	CH	H	1	
831649	173	Racemic	O	CH	H	1	
831673	23.5	Racemic	N-Me	N	H	1	

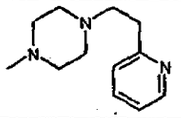
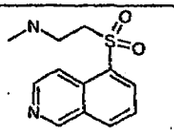
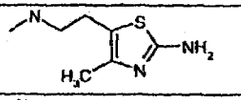
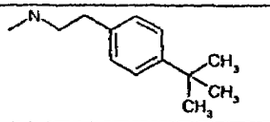
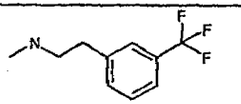
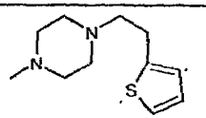
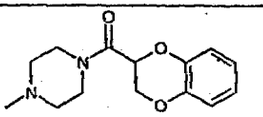
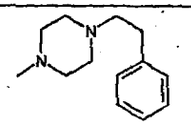
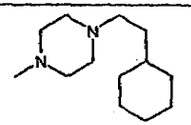
831686	25.3	Racemic	O	CH	H	1	
831687	277	Racemic	O	CH	H	1	
831689	16.4	Racemic	O	CH	H	1	
831701	55.7	Racemic	O	CH	H	1	
831702	27.9	Racemic	O	CH	H	1	
831703	45	Racemic	O	CH	H	1	
831704	47.5	Racemic	O	CH	H	1	
831735	81.3	Racemic	O	CH	H	1	
831736	291	Racemic	O	CH	H	1	

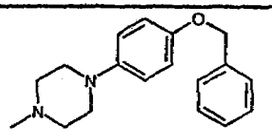
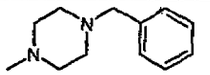
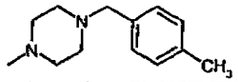
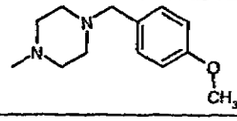
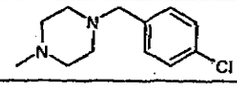
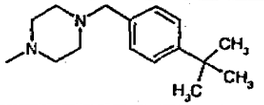
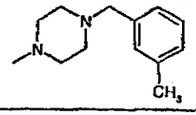
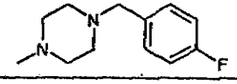
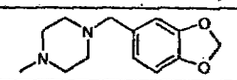
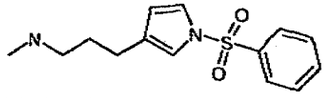
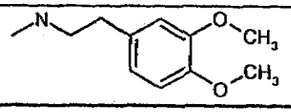
831737	1.25	Racemic	O	CH	H	1	
831738	223	Racemic	O	CH	H	1	
831740	2.96	Racemic	O	CH	H	1	
831741	125	Racemic	O	CH	H	1	
831794	27.3	Racemic	O	CH	H	1	
831795	1.82	Racemic	O	CH	H	1	
831798	46.3	Racemic	O	CH	H	1	
831799	12.1	Racemic	O	CH	H	1	
831800	5	Racemic	O	CH	H	1	
831801	11.2	Racemic	O	CH	H	1	
831802	13.4	Racemic	O	CH	H	1	

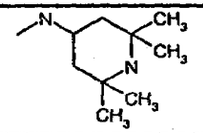
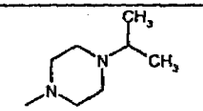
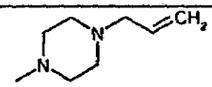
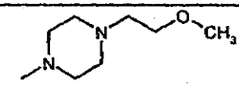
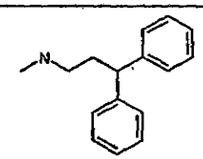
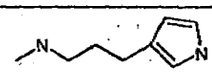
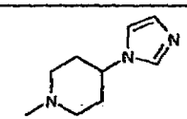
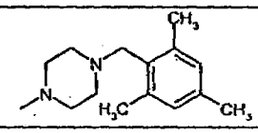
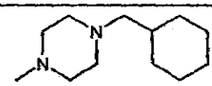
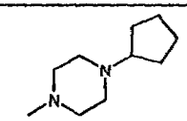
831803	7.44	Racemic	O	CH	H	1	
831804	9.89	Racemic	O	CH	H	1	
831805	10.2	Racemic	O	CH	H	1	
831818	0.117	Racemic	O	CH	H	1	
831819	0.1	Racemic	O	CH	H	1	
831820	6.54	Racemic	O	CH	H	1	
831821	24.1	Racemic	O	CH	H	1	
831822	1.38	Racemic	O	CH	H	1	
831823	2.37	Racemic	O	CH	H	1	
831830	0.76	R,R	N-Me	N	H	1	
831831	6.31	Racemic	O	CH	H	1	

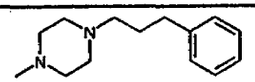
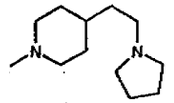
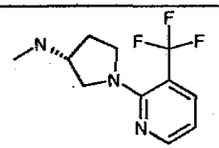
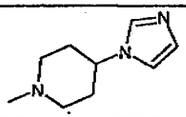
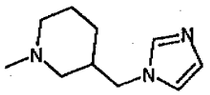
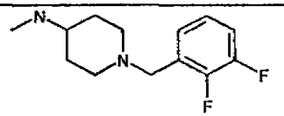
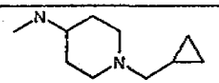
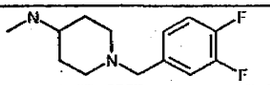
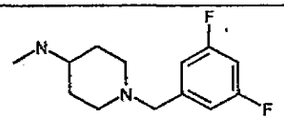
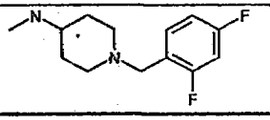
831835	234	Racemic	O	CH	H	1	
831836	94.3	Racemic	O	CH	H	1	
831837	491	Racemic	O	CH	H	1	
831838	141	Racemic	O	CH	H	1	
831936	34.7	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
831937	35	R,R	O	CH	H	1	
831938	33	R,R	O	CH	H	1	
831951	36.7	R,R	N-Ts	N	H	1	
831954	15.6	R,R	O	CH	CH_3	1	
831955	47.3	R,R	O	N	H	1	
831956DA	5.91	R,R	N-Me	N	H	1	

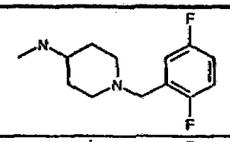
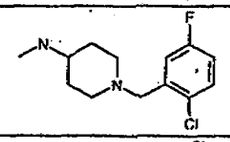
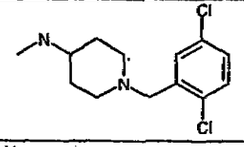
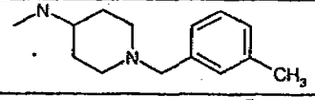
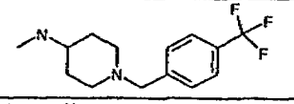
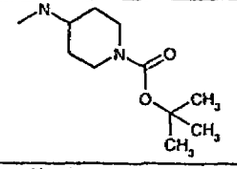
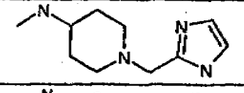
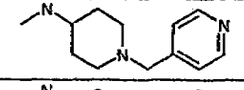
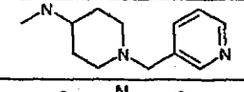
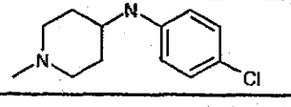
831957	63.2	R,R	O	CH	H	1	
831991	0.722	Racemic	O	CH	H	1	
831992	4.81	Racemic	O	CH	H	1	
831993	2.51	Racemic	O	CH	H	1	
831994	2.68	Racemic	O	CH	H	1	
831995	4.73	Racemic	O	CH	H	1	
831996	7.97	Racemic	O	CH	H	1	
831997	3.55	Racemic	O	CH	H	1	
831998	7.46	Racemic	O	CH	H	1	
831999	473	Racemic	O	CH	H	1	
832000	79.6	Racemic	O	CH	H	1	

832001	157	Racemic	O	CH	H	1	
832044	657	Racemic	O	CH	H	1	
832045	22	Racemic	O	CH	H	1	
832046	35.5	Racemic	O	CH	H	1	
832047	25.8	Racemic	O	CH	H	1	
832049	6.54	Racemic	O	CH	H	1	
832055	112	Racemic	O	CH	H	1	
832057	21.7	Racemic	O	CH	H	1	
832058	24.2	Racemic	O	CH	H	1	

832059	4.13	Racemic	O	CH	H	1	
832153	30.74	Racemic	O	CH	H	1	
832154	21.86	Racemic	O	CH	H	1	
832155	0.434	Racemic	O	CH	H	1	
832156	0.315	Racemic	O	CH	H	1	
832157	0.226	Racemic	O	CH	H	1	
832158	0.37	Racemic	O	CH	H	1	
832164	6.6	Racemic	O	CH	H	1	
832165	30.13	Racemic	O	CH	H	1	
832185	7.87	Racemic	O	CH	H	1	
832186	16.06	Racemic	O	CH	H	1	

832187	19.14	Racemic	O	CH	H	1	
832188	10.1	Racemic	O	CH	H	1	
832189	58.47	Racemic	O	CH	H	1	
832190	94.61	Racemic	O	CH	H	1	
832191	8.06	Racemic	O	CH	H	1	
832192	7.81	Racemic	O	CH	H	1	
832193	13.1	Racemic	O	CH	H	1	
832194	23	Racemic	O	CH	H	1	
832195	22.8	Racemic	O	CH	H	1	
832196	22.9	Racemic	O	CH	H	1	

832197	17.1	Racemic	O	CH	H	1	
832198	5.81	Racemic	O	CH	H	1	
832199	18.7	Racemic	O	CH	H	1	
832207	54.84	R,R	N-Me	N	H	1	
832269	5.1	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
832340	11.54	Racemic	O	CH	H	1	
832341	2.63	Racemic	O	CH	H	1	
832342	0.077	Racemic	O	CH	H	1	
832343	0.718	Racemic	O	CH	H	1	
832344	2.76	Racemic	O	CH	H	1	

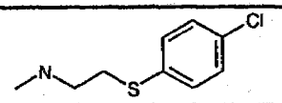
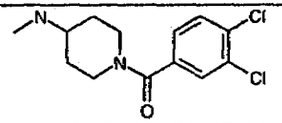
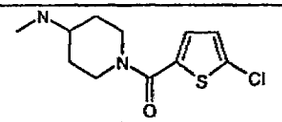
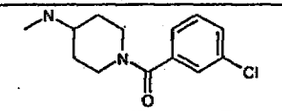
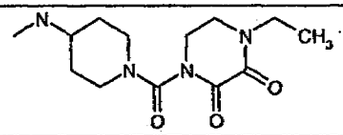
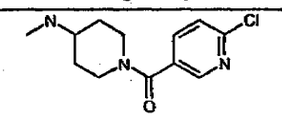
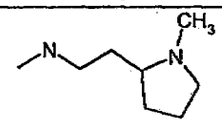
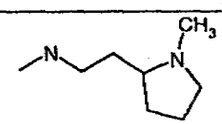
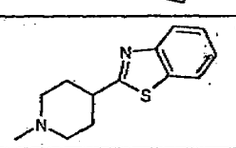
832345	1.46	Racemic	O	CH	H	1	
832346	12.88	Racemic	O	CH	H	1	
832347	1.88	Racemic	O	CH	H	1	
832348	0.465	Racemic	O	CH	H	1	
832349	0.843	Racemic	O	CH	H	1	
832391	77.93	Racemic	O	CH	H	1	
832392	2.29	Racemic	O	CH	H	1	
832393	8.44	Racemic	O	CH	H	1	
832394	8.32	Racemic	O	CH	H	1	
832395	30.2	Racemic	O	CH	H	1	

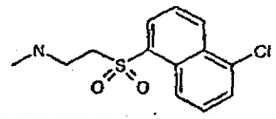
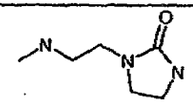
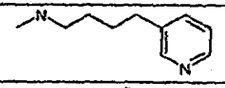
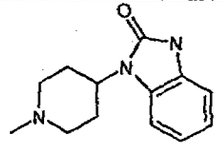
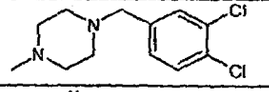
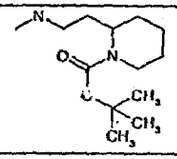
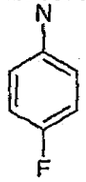
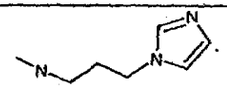
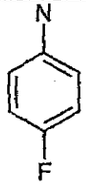
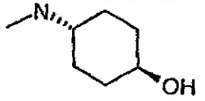
1032

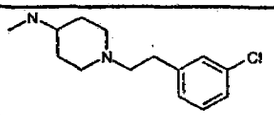
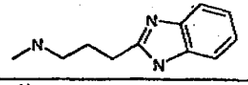
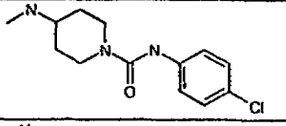
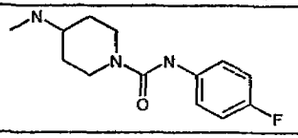
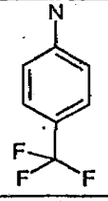
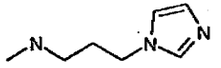
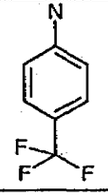
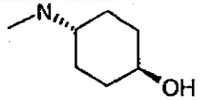
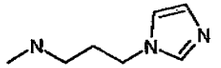
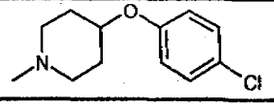
A4013

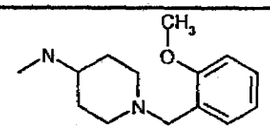
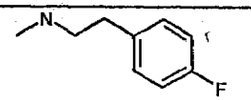
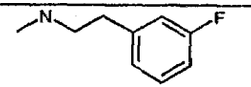
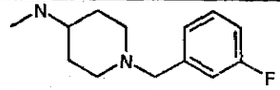
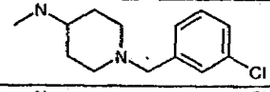
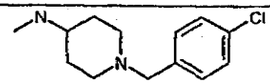
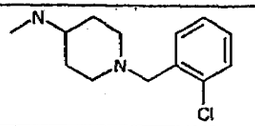
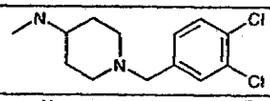
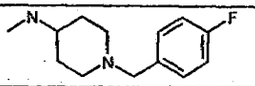
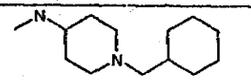
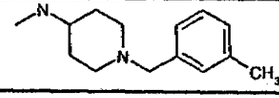
294

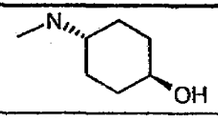
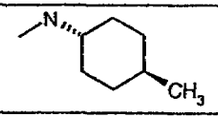
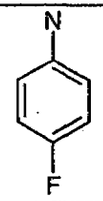
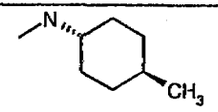
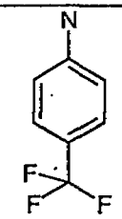
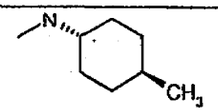
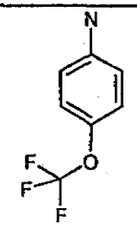
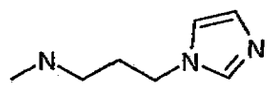
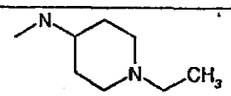
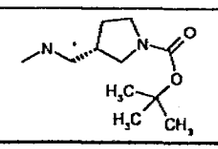
1032 30L

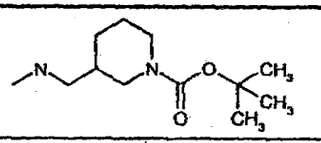
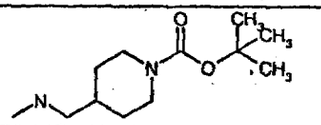
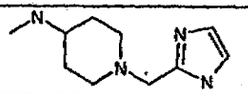
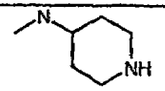
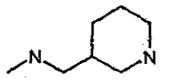
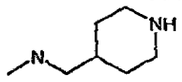
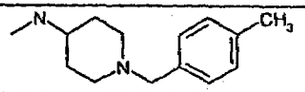
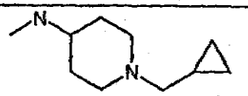
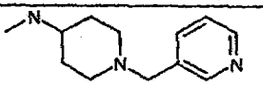
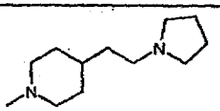
832397	51.94	Racemic	O	CH	H	1	
832464	12.8	Racemic	O	CH	H	1	
832487	66.1	Racemic	O	CH	H	1	
832488	39.5	Racemic	O	CH	H	1	
832489	95	Racemic	O	CH	H	1	
832505	40.6	Racemic	O	CH	H	1	
832513	55.4	R,R (Isomer 1)	O	CH	H	1	
832514	114.6	S,S, (Isomer 2)	O	CH	H	1	
832527	45.4	R,R	O	CH	H	1	

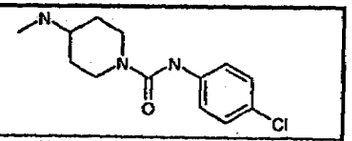
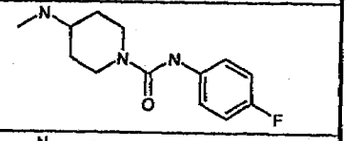
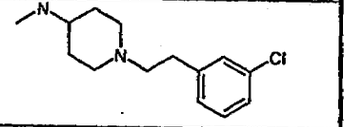
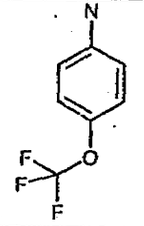
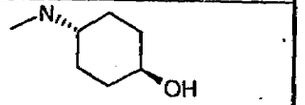
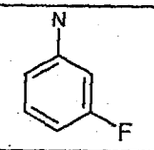
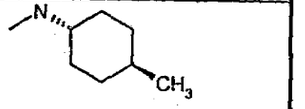
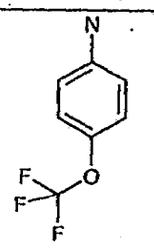
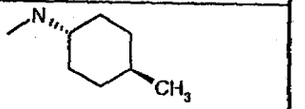
832528	48.5	R,R	O	CH	H	1	
832529	145.6	R,R	O	CH	H	1	
832530	16	R,R	O	CH	H	1	
832531	67.67	R,R	O	CH	H	1	
832532	14.4	R,R	O	CH	H	1	
832533	4.12	R,R, (R,S)	O	CH	H	1	
832565	1.45	R,R		N	H	1	
832566	1.76	R,R		N	H	1	

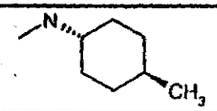
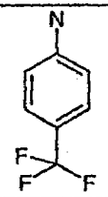
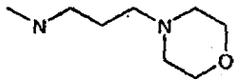
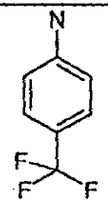
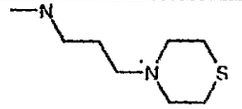
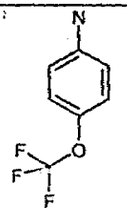
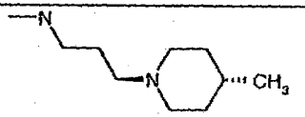
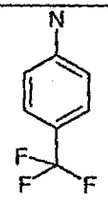
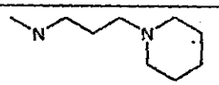
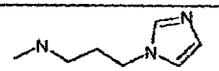
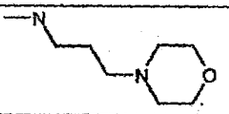
832573FH	4.52	Racemic	O	CH	H	1	
832574FH	57.34	R,R	O	CH	H	1	
832575ES	4.06	Racemic	O	CH	H	1	
832576ES	17.5	Racemic	O	CH	H	1	
832634	7.63	R,R		N	H	1	
832648	20.8	R,R		N	H	1	
832692	7.29	R,R	N-Ph	N	H	1	
832723	54	R,R	O	CH	H	1	

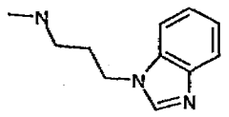
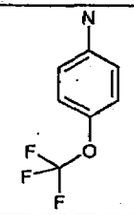
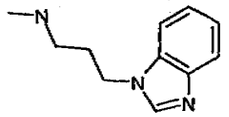
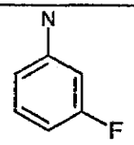
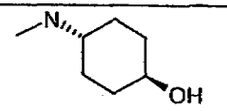
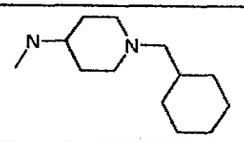
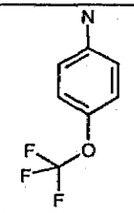
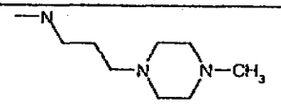
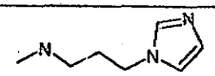
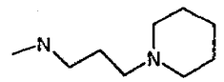
832724	1.44	R,R	O	CH	H	1	
832725	4.22	R,R	O	CH	H	1	
832726	7.05	R,R	O	CH	H	1	
832727	1.19	R,R	O	CH	H	1	
832728	3.12	R,R	O	CH	H	1	
832729	1.67	R,R	O	CH	H	1	
832730	3.62	R,R	O	CH	H	1	
832731	0.699	R,R	O	CH	H	1	
832732	0.74	R,R	O	CH	H	1	
832733	0.656	R,R	O	CH	H	1	
832788	1.84	R,R	O	CH	H	1	

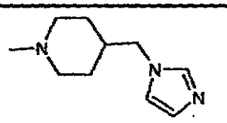
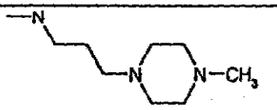
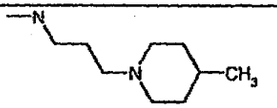
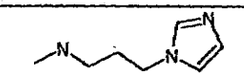
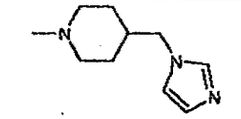
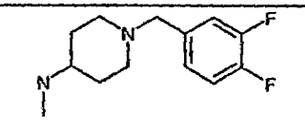
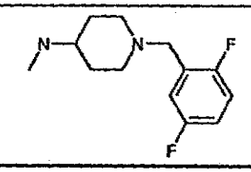
832816	2.57	R,R	N-Ph	N	H	1	
832849	1.12	R,R	N-Ph	N	H	1	
832850	0.264	R,R		N	H	1	
832881	37.86	R,R		N	H	1	
833333	8.11	R,R		N	H	1	
833372	1.04	Racemic	O	CH	H	1	
833373	65.46	R,R,S	O	CH	H	1	

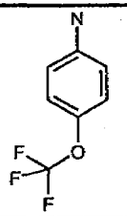
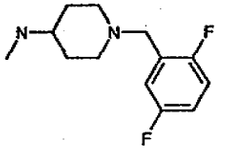
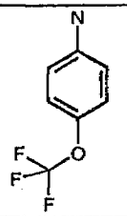
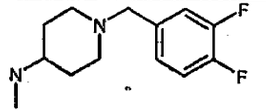
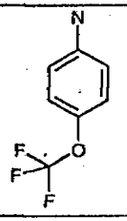
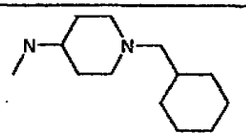
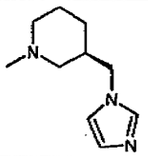
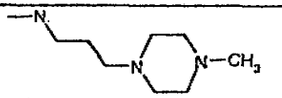
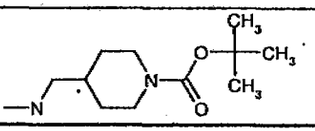
833374	30.6	R,R (R,S)	O	CH	H	1	
833375	24.2	R,R	O	CH	H	1	
833382	2.32	R,R	O	CH	H	1	
833383	2.57	R,R	O	CH	H	1	
833384	5.68	R,R,R	O	CH	H	1	
833385	3.31	R,R (R,S)	O	CH	H	1	
833386	36.46	R,R	O	CH	H	1	
833482	0.962	R,R	O	CH	H	1	
833483	0.93	R,R	O	CH	H	1	
833485	2.99	R,R	O	CH	H	1	
833509	41.53	R,R	O	CH	H	1	

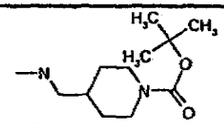
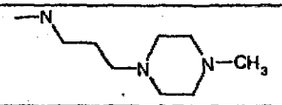
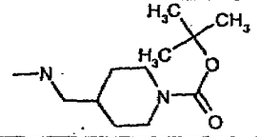
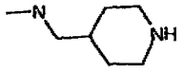
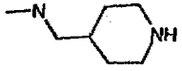
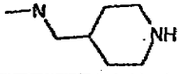
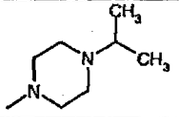
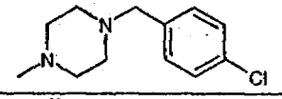
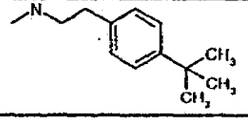
833714	4.16	R,R	O	CH	H	1	
833715	5.7	R,R	O	CH	H	1	
833748	1.38	R,R	O	CH	H	1	
833855	12.4	R,R		N	H	1	
833856	3.01	R,R		N	H	1	
833876	50.3	R,R		N	H	1	

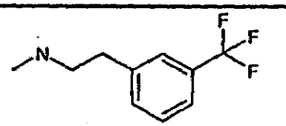
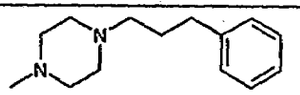
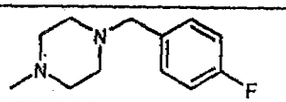
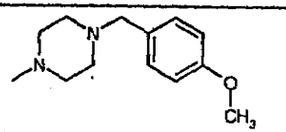
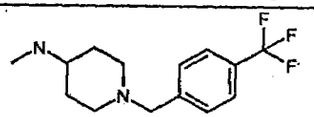
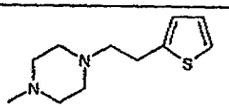
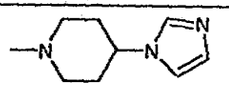
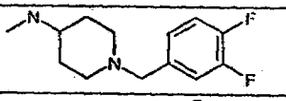
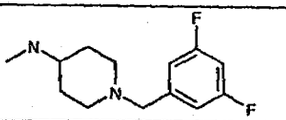
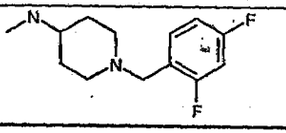
833909	1.86	R,R	N-Ph	CH	H	1	
834205	90.47	R,R		N	H	1	
834206	88.82	R,R		N	H	1	
834207	71.4	R,R		N	H	1	
A002201942	30.2	R,R		N	H	1	
A002202401	205.3	R,R	N-$(CH_2)_3$-CH_3	N	H	1	
A002202402	47.33	R,R	N-Me	N	H	1	

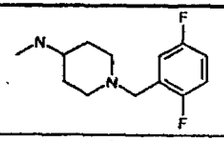
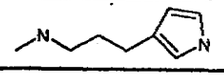
A002202403	86.78	R,R	N-Me	N	H	1	
A002243385	660.86	R,R		N	H	1	
A002243404	492.34	R,R		N	H	1	
A002287757	2.41	R,R	N-Me	N	H	1	
A002287758	139.32	R,R		N	H	1	
A002287767	3.3	R,R	$N\text{-}CH_2\text{-}CF_3$	CH	H	1	
A002328969	137.1	R,R	$N\text{-}CH_2\text{-}CF_3$	CH	H	1	

A002328970	36.2	R,R	N-CH_2-CF_3	CH	H	1	
A002329040	159.9	R,R	N-Me	N	H	1	
A002350369	100.28	R,R	N-Me	N	H	1	
A002350370	81.25	R,R	N-Me	N	H	1	
A002436290	520.47	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002436291	0.629	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002436292	128.56	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002436428	2.17	R,R	N-Me	N	H	1	
A002436429	4.16	R,R	N-Me	N	H	1	

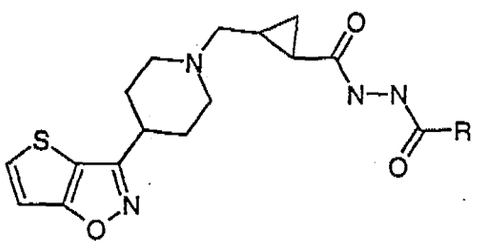
A002437082	9.23	R,R		N	H	1	
A002437083	11.03	R,R		N	H	1	
A002437084	7.105	R,R		N	H	1	
A002437352	1.22	R,R,S	N-Me	CH	H	1	
A002438640	104.16	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002438641	62.76	R,R	N-Me	CH	H	1	

A002439262	28.3	R,R	N-Ph	CH	H	1	
A002439263	30.6	R,R	N-Ph	CH	H	1	
A002439265	87.98	R,R	N-CH_2-CF_3	CH	H	1	
A002439266	66.04	R,R	N-CH_2-CF_3	CH	H	1	
A002440434A	462.13	R,R	N-Me	CH	H	1	
A002440435A	304.55	R,R	N-CH_2-CF_3	CH	H	1	
A002440436A	11.38	R,R	N-Ph	CH	H	1	
833127	79.63	R,R	O	CH	H	1	
833128	28.69	R,R	O	CH	H	1	
833129	95.34	R,R	O	CH	H	1	

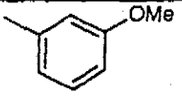
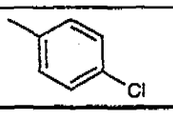
833130	8.85	R,R	O	CH	H	1	
833131	16.8	R,R	O	CH	H	1	
833132	107.5	R,R	O	CH	H	1	
833133	113.7	R,R	O	CH	H	1	
833160	2.09	R,R	O	CH	H	1	
833163	17.5	R,R	O	CH	H	1	
833164	52.55	R,R	O	CH	H	1	
833165	1.07	R,R	O	CH	H	1	
833166	1.72	R,R	O	CH	H	1	
833167	1.57	R,R	O	CH	H	1	

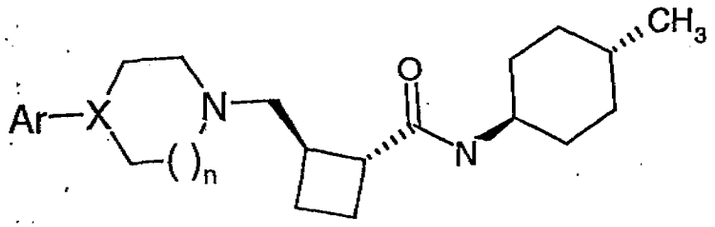
833168	3.11	R,R	O	CH	H	1	
834126	4.9	R,R	N-Bn	N	H	1	

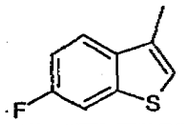
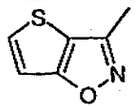
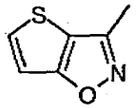
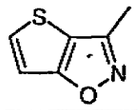
312
~~292~~

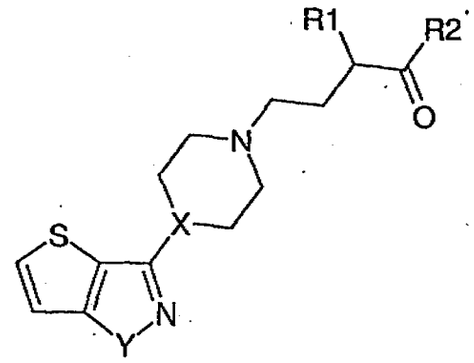


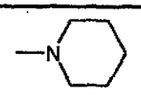
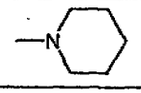
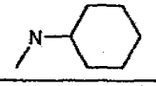
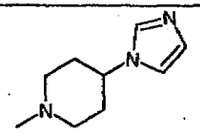
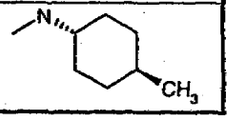
(All Compounds Racemic)

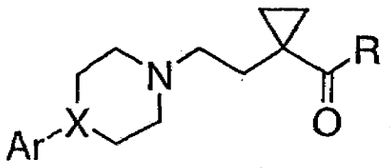
MDL #	D3 Ki (nM)	R
831452	115	Bn
831811	819	
831812	453	

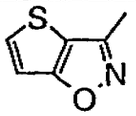
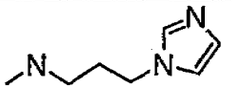
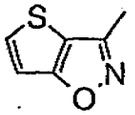
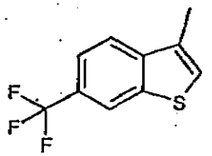
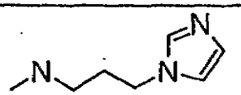
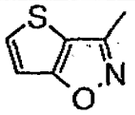
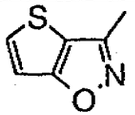
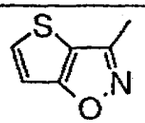
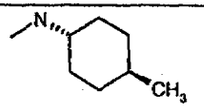


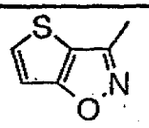
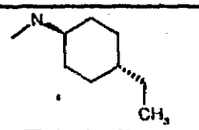
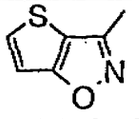
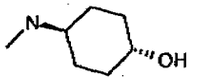
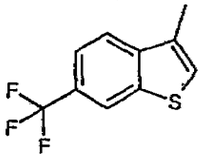
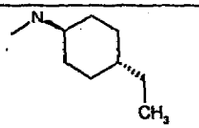
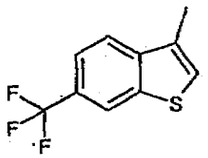
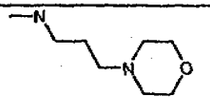
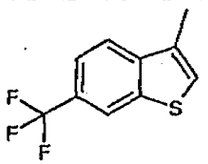
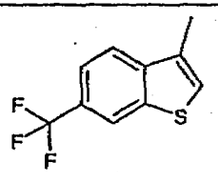
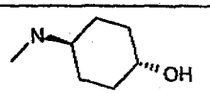
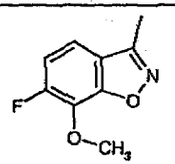
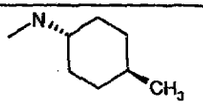
MDL #	D3 Ki (nM)	Chirality	n	X	Ar
829997	10.4	Racemic	2	N	
829830	65.3	Racemic	1	CH	
829996	277	Racemic	1	N	
830000	286	Racemic	2	N	

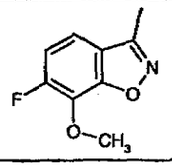
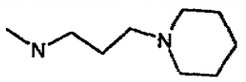
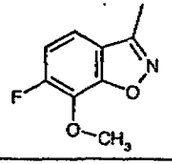
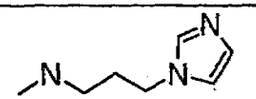
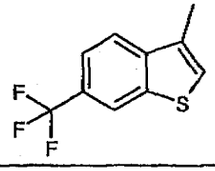
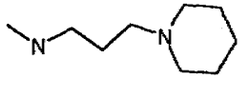
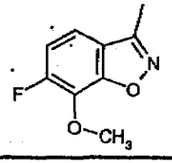
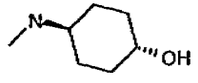


MDL #	D3 KI (nM)	Chirality	X	Y	R1	R2
830557	97.4	S	CH	O	OH	
830558	34.2	R	CH	O	OH	
830573	547	R	CH	O	OH	
832212	301.8	n.a.	N	O	H	
A002201941	119	n.a.	N	N-CH_3	H	



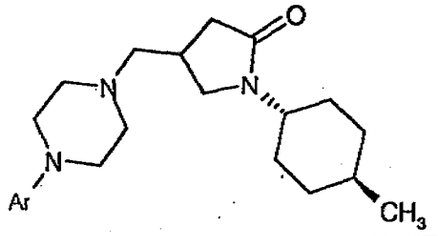
MDL #	D3 Ki (nM)	X	Ar	R
832171	4.9	CH		
832180	91	CH		-NH-$(CH_2)_2$-Ph
832231	6.93	N		
832239	206.8	CH		
832240	185.96	CH		
832241A	51.8	CH		

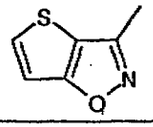
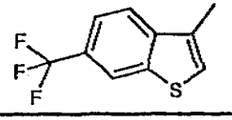
832242A	436.2	CH		
832317	943	CH		
832517	172.58	N		
832518	98.2	N		
832519	97.51	N		-NH-$(CH_2)_2$ -Ph
832520	140.93	N		
833330	72.69	CH		

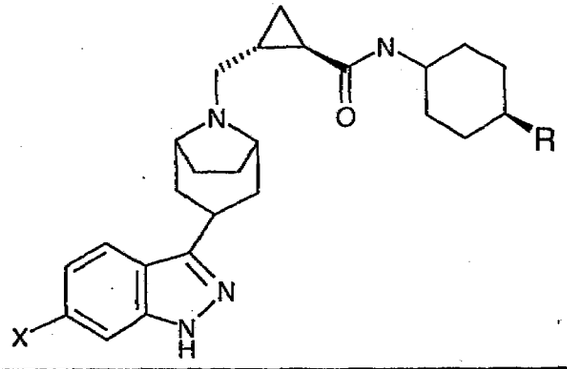
833365	166.4	CH		
833378	23.7	CH		
833475	22.45	N		
833476	131.37	CH		

613

1052 Zeit



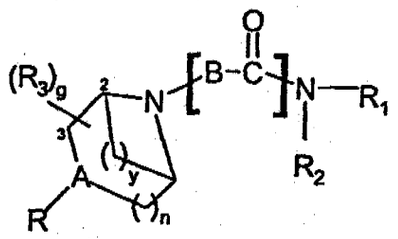
MDL #	D3 Ki (nM)	Chirality	Ar
832831DA	153.74	Racemic	
833953A	88.82	Racemic	



MDL #	D3 Ki (nM)	Chirality	X	R
830115	45.3	Racemic	H	Me
830130	6.68	Racemic	F	Et

Reivindicaciones de patente:

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en la cual

A es CH o N;

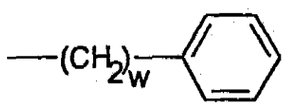
n es 1 o 2;

cuando n es 1, entonces y es 0 o 2;

cuando n es 2, entonces y es 0;

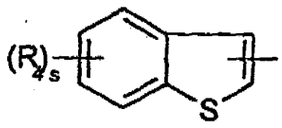
g es 1 o 2;

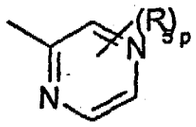
cada R_3 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

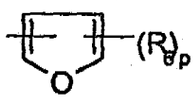


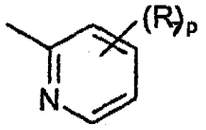
en la cual w es 1, 2 o 3;

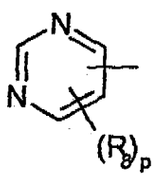
R se selecciona del grupo conformado por (a)-(w):

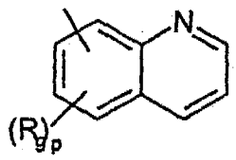
a) 

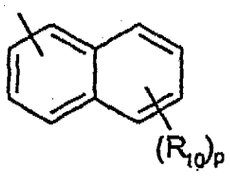
b) 

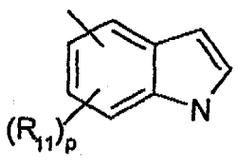
c) 

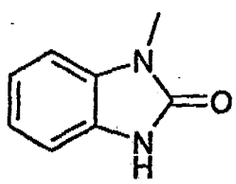
d) 

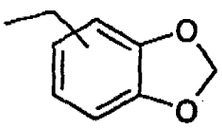
e) 

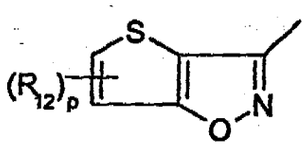
f) 

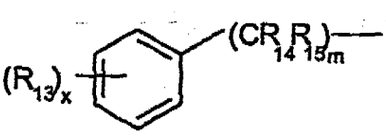
g) 

h) 

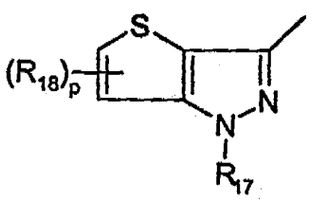
i) 

j) 

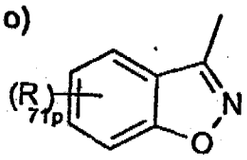
k) 

l) 

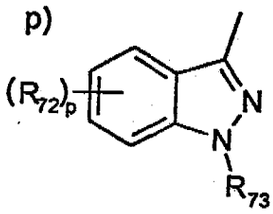
m) $-CO_2R_{16}$

n) 

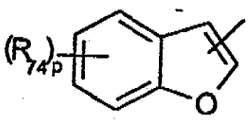
o)



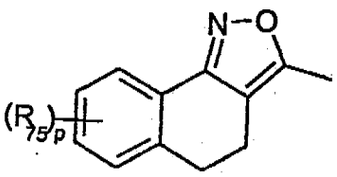
p)



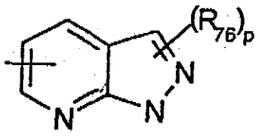
q)



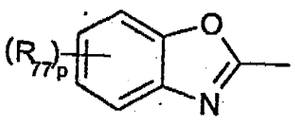
r)



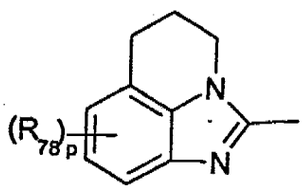
s)



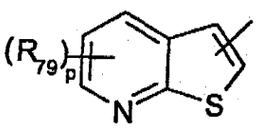
t)



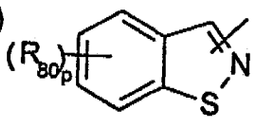
u)



v)



w)

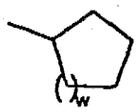


en la cual

cada uno de R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{71}, R_{72}, R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi o bien

R_{73} es 

en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, -CN o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

p, s y x son 0, 1 o 2;

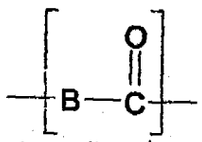
cada R_{13} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, bencilo, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, -CN o $-COC_1$-C_6 alquilo;

R_{16} es C_1-C_6 alquilo;

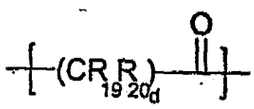
cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

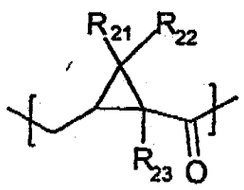
R_{17} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, Ar, -COAr, -CONHA o $-SO_2$-Ar en donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, CN y COC_1-C_6 alquilo; y

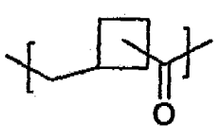
m es 0, 1 o 2;

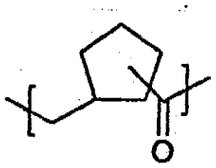


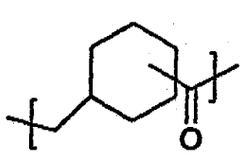
representa un grupo seleccionado entre (a)-(f)

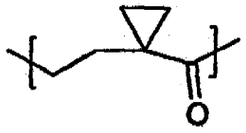
a) 

b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

en donde

cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente hidrógeno, hidroxi o C_1-C_6 alquilo;

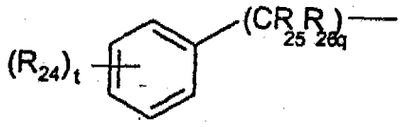
R_{21} y R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo lineal; y

d es 3 o 4

R_1 es

a) hidrógeno;

b) C_1-C_6 alquilo opcionalmente mono- o di-substituido con hidroxi; o

c) 

en donde

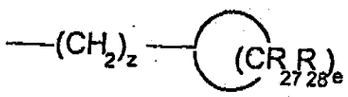
cada R_{24} es independientemente halógeno o C_1-C_6-alquilo; cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

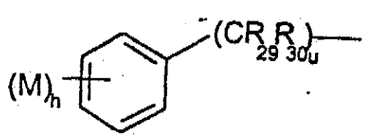
t es 0 o 1; y

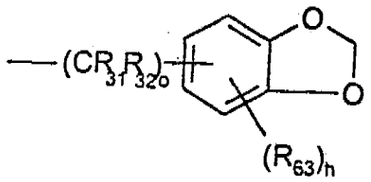
q es 0 o 1;

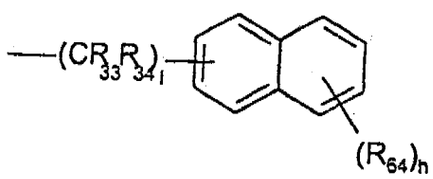
R_2 es un grupo seleccionado entre (a)-(jj):

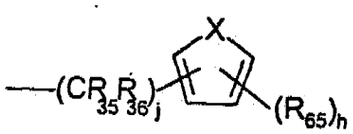
A 4015

(a) 

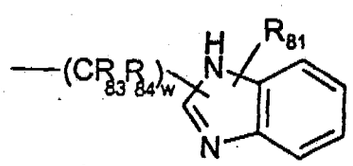
(b) 

(c) 

(d) 

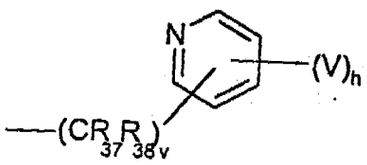
(e) 

(f)

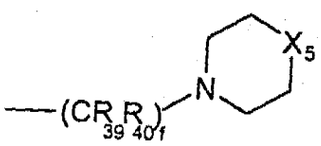


A 4015

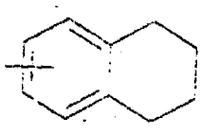
(g)



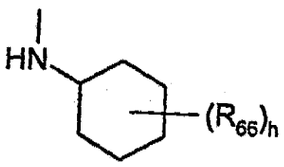
(h)



(i)



(j)

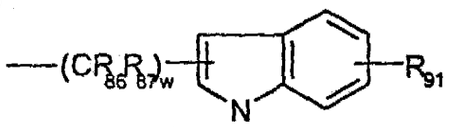


(k)

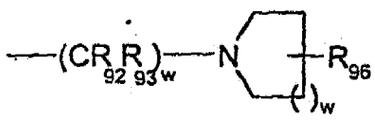


A 4015

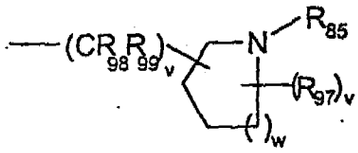
o)



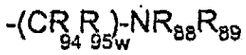
p)



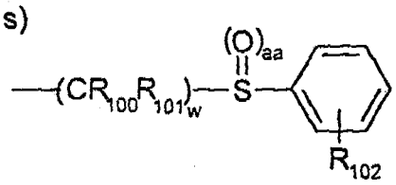
q)



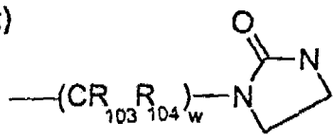
r)



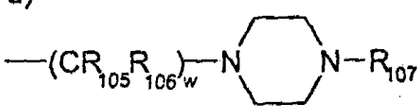
s)



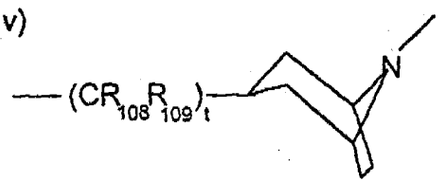
t)



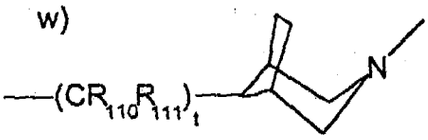
u)



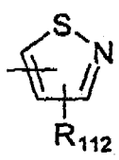
v)



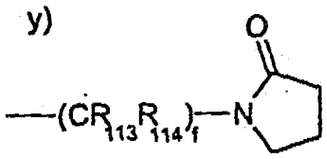
w)



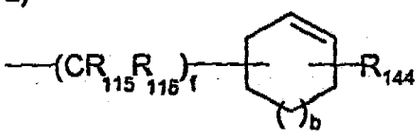
x)



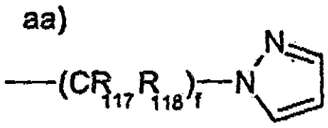
y)



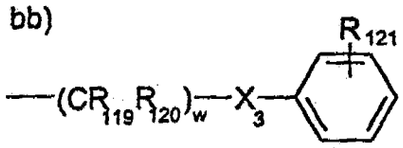
z)



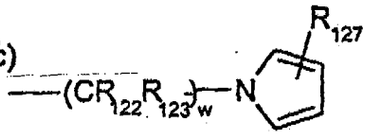
aa)



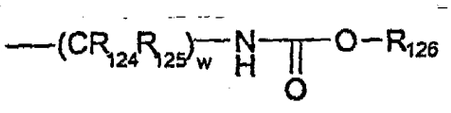
bb)



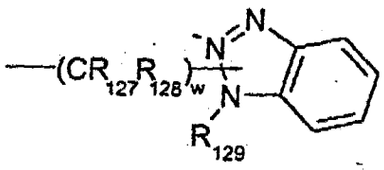
cc)



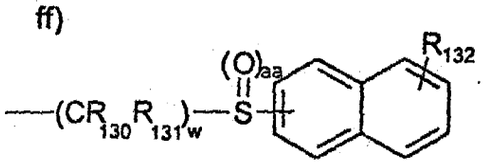
dd)



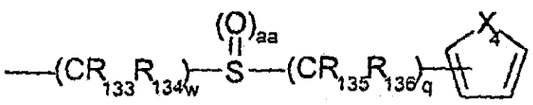
ee)



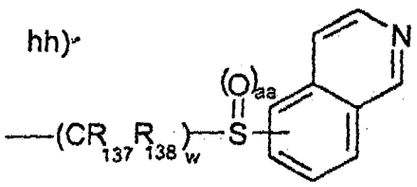
ff)



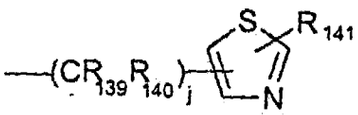
gg)



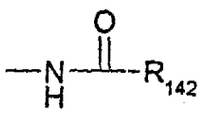
hh)



ii)



jj)



wherein

each R_{27} and R_{28} is independently selected from:

(1) hydrogen;

(2) C_1-C_6alkyl;

(3) C_1-C_6alkoxy;

(4) $-CO_2-R_{43}$ wherein R_{43} is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

(5) hydroxy;

(6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ wherein a is 1, 2 or 3 and R_{44} is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

(7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$ wherein R_{45} and R_{46} are each independently hydrogen, C_1-C_2alkyl, or R_{45} and R_{46} taken together form a 5-membered monocyclic ring;

z is 0 or 1;

e is 2, 3, 4, 5, 6 or 7;

h is 0, 1, 2 or 3;

u is 0, 1, 2, 3 or 4;

en donde

cada uno de R_{27} y R_{28} es independientemente seleccionado entre:

(1) hidrógeno;

(2) C_1-C_6 alquilo;

(3) C_1-C_6 alcoxi;

(4) $-CO_2-R_{43}$ en donde R_{43} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(5) hidroxi;

(6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ en donde a es 1, 2 o 4 y R_{44} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$ en donde cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente hidrógeno, C_1-C_2 alquilo o R_{45} y R_{46} tomados conjuntamente forman un anillo monocíclico de 5 miembros,

z es 0 o 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 o 7

h es 0,1, 2, 3 o 4;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

o es 0 o 1;

l es 0 o 1;

j es 0, 1, 2 o 3;

v es 0, 1, 2, 3 o 4;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

f es 1, 2, 3 o 4;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

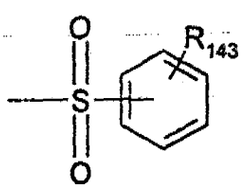
b es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1 como se definió anteriormente;

aa es 0 o 2;

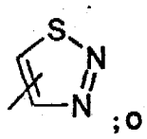
X es O, S, o NR_{90} en donde R_{90} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo,

o



en donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

cada uno de M y V es un grupo independientemente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, fenilo, fenoxi, $-SO_2-NH_2$ o



;o

o $-NR_{48}-R_{49}$ donde R_{48} y R_{49} es cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_2 alquilo;

cada uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, R_{68} y R_{69}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{29} y R_{30} es independientemente hidrógeno, fenilo o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{83}, R_{84}, R_{86}, R_{87}, R_{88}, R_{89}, R_{92}, R_{93}, R_{98}, R_{99}, R_{94}, R_{95}, R_{100}, R_{101}, R_{103}, R_{104}, R_{105}, R_{106}, R_{108}, R_{109}, R_{110}, R_{111}, R_{113}, R_{114}, R_{115}, R_{116}, R_{117}, R_{118}, R_{119}, R_{120}, R_{122}, R_{123}, R_{124}, R_{125}, R_{3127}, R_{128}, R_{130}, R_{131}, R_{133}, R_{134}, R_{135}, R_{136}, R_{137}, R_{138}, R_{139}, R_{140} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{63}, R_{64} y R_{65} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{66} es independientemente hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

Q es CH_2, CHOH o C=O;

X_5 es O o S;

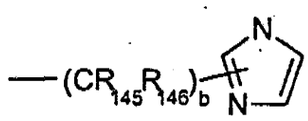
cada R_{67} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{70} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente mono-substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

R_{81} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o CO_2C_1-C_6 alquilo;

R_{91} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{96} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o



en donde cada uno de R_{145} y R_{146} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{97} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{102} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{107} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

cada R_{121} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{126} es C_1-C_6 alquilo o bencilo;

R_{129} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{132} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

X_3 es O o $-NR_{127}$ en donde R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

X_3 es O, S o $-NR_{143}$ en donde R_{143} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{141} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o amino;

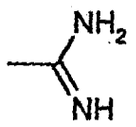
R_{142} es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

R_{144} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

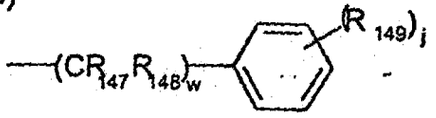
R_{85} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, $C(O)C_1$-C_6 alquilo o un grupo seleccionado entre los siguientes:

A 4015

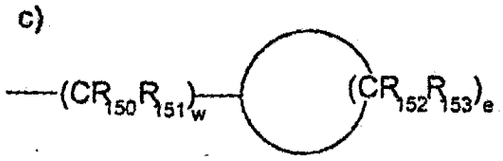
a)



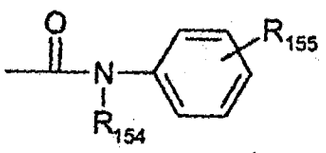
b)



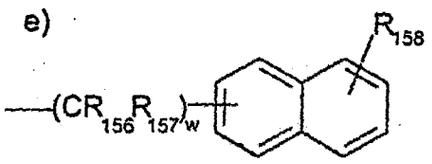
c)



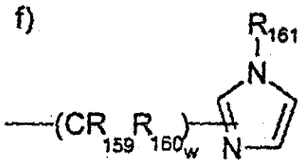
d)



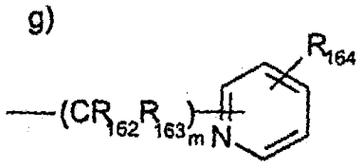
e)



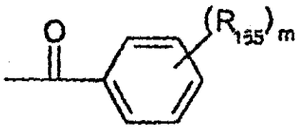
f)



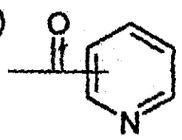
g)



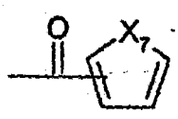
h)



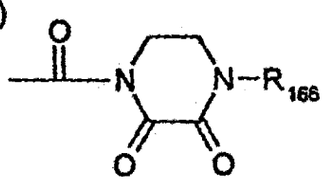
i)



j)



k)



en donde

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

e es 2, 3, 4, 5 6 o 7 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{147}, R_{148}, R_{150}, R_{151}, R_{152}, R_{153}, R_{156}, R_{157}, R_{159}, R_{160}, R_{162} y R_{163}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{155} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{158} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{161} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{166} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

o bien R_1 y R_2 están unidos para formar un anillo monocíclico saturado que tiene 5, 6 o 7 miembros y en el cual el anillo está opcionalmente mono- o di-substituido, seleccionándose los susbstituyentes independientemente entre:

(1) C_1-C_6 alquilo;

(2) $-CO_2-(C_1$-C_6 alquilo);

(3) $-NR_{50}R_{51}$ en donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

(4) -C(O)fenilo donde el grupo fenilo esta opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

1070 3470

(5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ en donde R_{52} es C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo o un grupo que está opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo y m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ en donde R_{54} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y R_{53} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

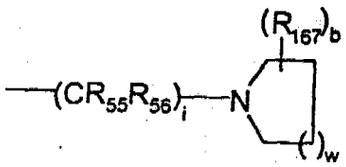
(7) =O;

(8) -CN;

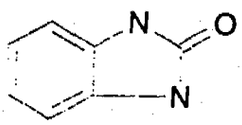
(9)

A 4015

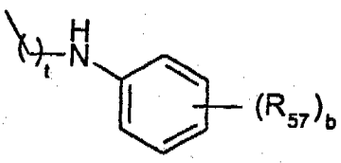
(9)



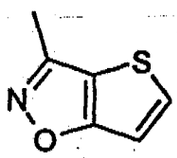
(10)



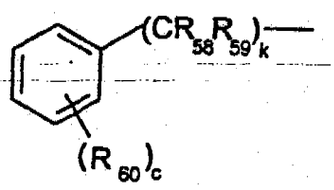
(11)



(12)



(13)



1073 343 P73

en donde

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

i es 0, 1 o 2;

v es 0, 1, 2, 3 o 4 como se definió anteriormente;

k es 0 o 1 como se definió anteriormente;

c es 0, 1 o 2;

R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{55}, R_{56}, R_{58}, R_{59}, R_{169} y R_{170}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{57} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

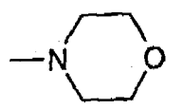
cada R_{60} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{61} y R_{62} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{168} es hidrógeno, tienilo o furanilo;

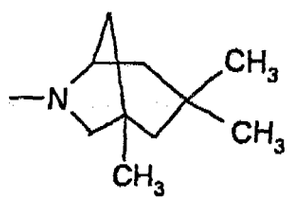
R_{171} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi,

o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula X



(X)

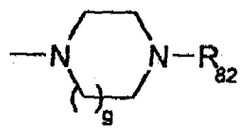
o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula Y



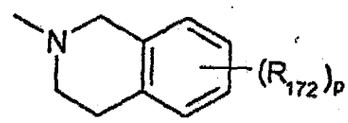
(Y)

o bien R_1 y R_2 se unen para formar uno de los siguientes grupos

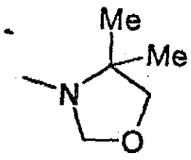
(a)



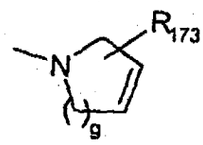
(b)



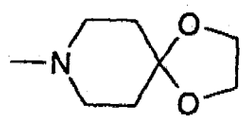
(c)



(d)



(e)



en donde

g es 1 o 2 como se definió anteriormente;

p es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{172} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{173} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o halógeno; y

R_{82} es un substituyente seleccionado entre los siguientes grupos:

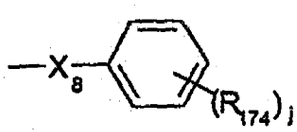
(a) C_1-C_6 alquilo opcionalmente substituido con hidroxi;

(b) C_1-C_6 alquenilo;

(c) C_1-C_6 alcoxi;

(d) $-(CH_2)OC_1$-C_6 alquilo;

(e)

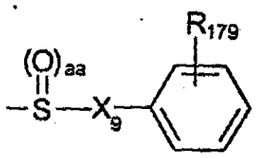


en donde

X_8 es $-(CR_{175}R_{176})_h-$ o $-(CR_{177}=R_{188})-$ en donde cada $-R_{174}$ es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi o benciloxi;

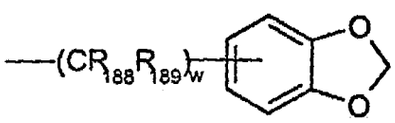
h es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;
cada uno de R_{175}, R_{176}, R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y
j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(f)



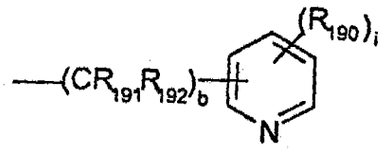
en donde X_9 es $-(CR_{180}R_{181})_j-$ o $-(CR_{184}-R_{185}\ CR_{186}=R_{187})-$ o $-(CR_{182}=R_{183})-$ en donde
aa es 0 o 2 como se definió anteriormente;
R_{179} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, benciloxi o fenilo;
cada uno de R_{180}, R_{181}, R_{182}, R_{183}, R_{184}, R_{185}, R_{186} y R_{187}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;
j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente

(g)

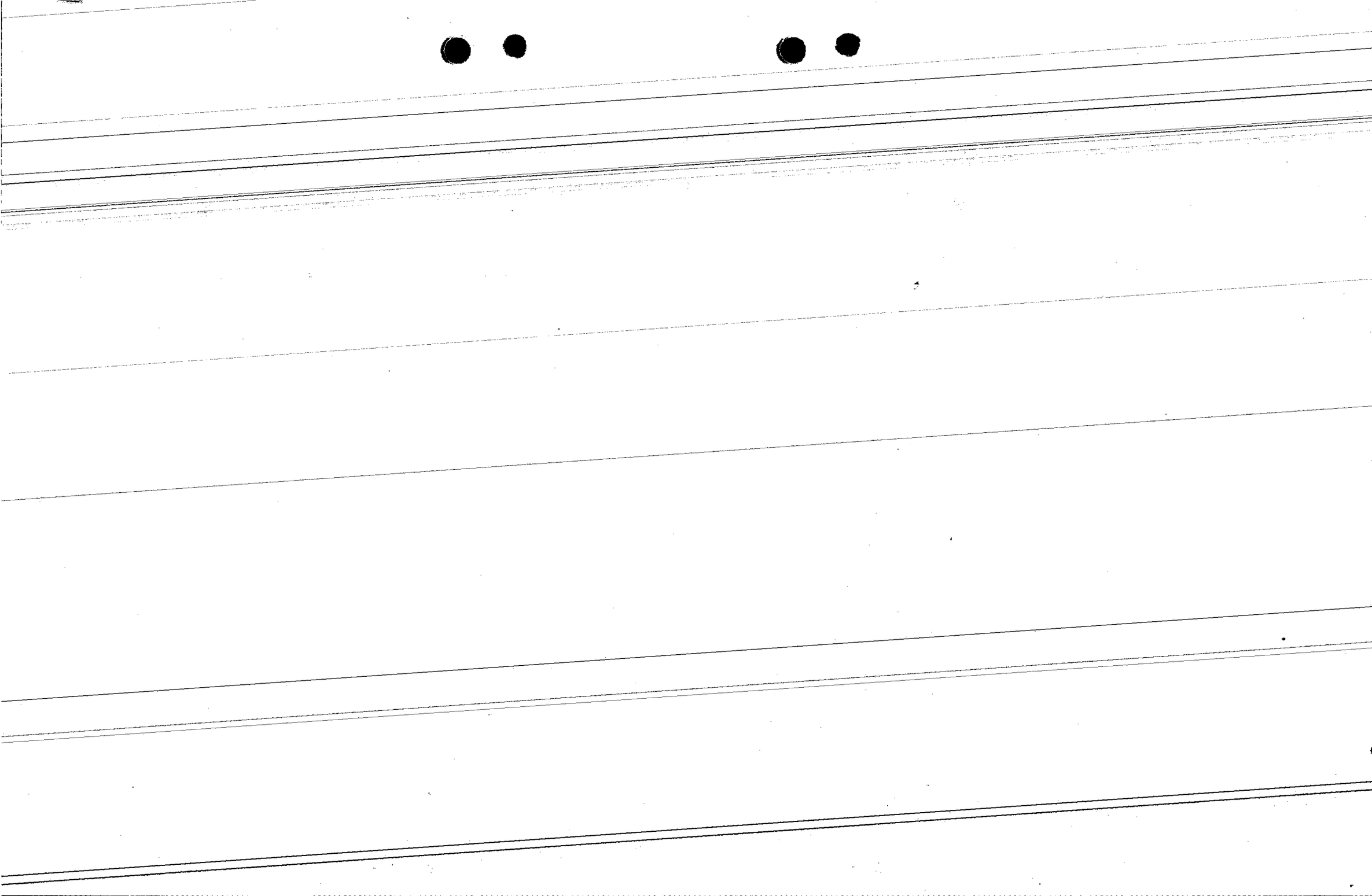


en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;
cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(h)



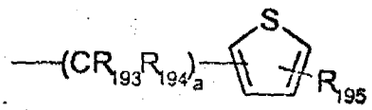
en donde
i es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;
cada R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;



b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(i)



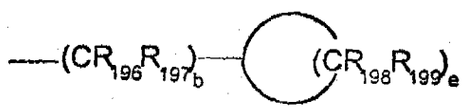
en donde

a es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{195} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

(j)



en donde

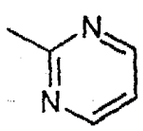
e es 2, 3, 4, 5 o 6 como se definió anteriormente;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

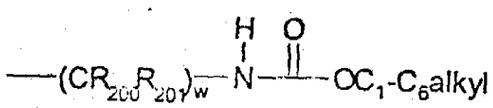
cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(k)



(l)



en donde

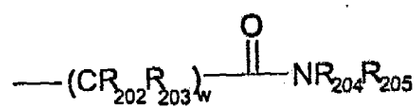
cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

1077 349

1077

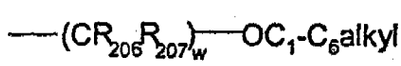
(m)



cada uno de R_{202}, R_{203}, R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(n)



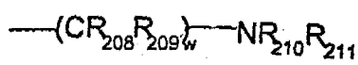
en donde

C_1-C_6 alquilo está opcionalmente substituido con hidroxi;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(o)

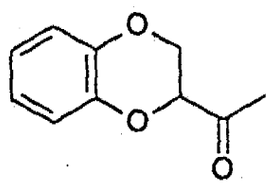


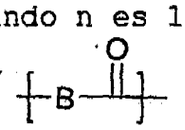
en donde

cada uno de R_{208}, R_{209}, R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(p)



con la condición de que cuando n es 1; y y es 0; y R_3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y  es el grupo (a);

y R es el grupo:

(a) en donde R_4 es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo; y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido,

entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula

(a) en donde z es 0,

(b) en donde u es 0 y M es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo,

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0,

(e) en donde j es 0,

(g) en donde v es 0, o

(i);

y también cuando R es un grupo de la fórmula (a), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo;

(b) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_1 y R_2 no pueden ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0,

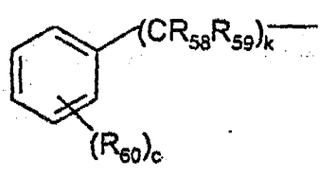
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (b), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(c) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0, o

(i);

(d) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1,

(c) en donde o es 0,

(d),

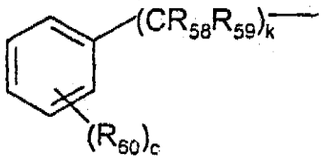
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (d), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(e) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

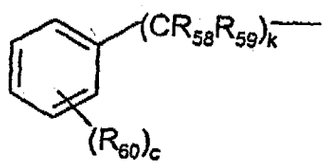
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (e), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(f) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

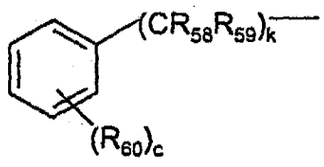
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (f), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(g) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1,

(c) en donde o es 0,

(d),

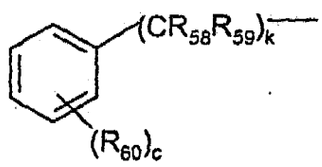
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (g), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(h) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

(c) en donde o es 0,

(d),

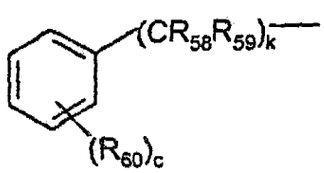
(i),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (h), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



1082 352 1082

o (j) entonces R_1 y R_1 no se pueden unir para formar un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R es grupo (a)

3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R_4 es halógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R_2 es grupo (a)

5. El compuesto de la reivindicación 4 donde z es 0 o 1; e es 5 y cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente entre hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 3 donde R_2 es grupo (b)

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde M es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi o C_1-C_6 alquilo y u es 0 o 1.

8. El compuesto de la reivindicación 3 donde R_2 es grupo (n)

9. El compuesto de la reivindicación 8 donde R_{70} es hidrógeno y f es 3.

10. El compuesto de la Reivindicación 1 donde R es grupo (k)

11. El compuesto de la reivindicación 10 donde R_{12} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o $-CH_2C_1$-C_6 alquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11 donde R_2 es grupo (a)

13. El compuesto de la reivindicación 12 donde z es 0 o 1, e es 7 y cada uno de R_{27} y R_{28} se selecciona independientemente entre hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 11 donde R_2 es grupo (b)

15. El compuesto de la reivindicación 14 donde M es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi o C_1-C_6 alquilo y u es 0 o 1.

16. El compuesto de la reivindicación 11 donde R_2 es grupo (n)

17. El compuesto de la reivindicación 17 donde R_{70} es hidrógeno y f es 3.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4(6-trifluorome-til-benzo[b]tiofen-3-il)piperazin-1-ilmetil]-trans-ciclopropa-nocarboxílico

19. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-pirazin-1-ilmetil](2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

20. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(cloro-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilmetil-(2R,3R)-ciclopro-panocarboxílico

21. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

22. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-[4-(6-trifluorometil-benzo[b]tiofen-3-il)piperazin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopro-panocarboxílico

23. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

24. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-etil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-o-tolil-pipe-razin-1-ilmetil]-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

25. El compuesto de la reivindicación 1 que es 4-[4-(6-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-N-(trans-4-metil-ciclohexil)-butiramida

26. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-11-propil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperidin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

27. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-(2R,3R)-ciclopropanocarboxílico

28. El compuesto de la reivindicación 1 que es trans-(4-metil-ciclohexil)-amida 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperazin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílica

29. El compuesto de la reivindicación 1 que es trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5-trifluoro-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)piperidin-1-ilmetil]-ciclopropano-1R-carboxílico

30. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-metoxi-ben-zo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]1R-ciclopropil}-metanona

31. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(1-metil-7-tri-fluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclo-propanocarboxílico

32. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(7-trifluoro-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclo-propil}-metanona

33. El compuesto de la reivindicación 1 que es trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(7-trifluoro-metil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropa-nocarboxílico

34. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(1-metil-6-tri-fluorometil-1H-indazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclo-propil}-metanona

35. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(6-trifluoro-metil-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclo-propanocarboxílico

36. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3S-imidazol-1-ilmetil-piperidin-1-il)-{2R-[4-(6-trifluoro-

metil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclo-propil]-metanona

37. El compuesto de la reivindicación 1 que es trans-(4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(6-fluoro-7-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico

38. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-[4-(1-metil-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopro-panocarboxílico

39. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-{4-[1-(2,2,20 tri-fluoro-etil)-1H-tieno[3,2-c]pirazol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico

40. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-d]isoxazol-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropano carboxílico

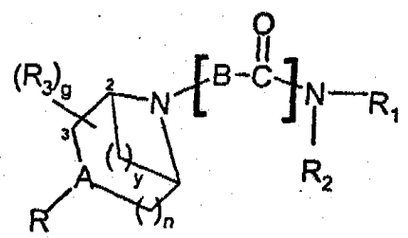
41. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-(4-benzo[b]tiofen-2-il-piperidin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico

42. El compuesto de la reivindicación 1 que es (trans-4-metil-ciclohexil)-amida de ácido 2R-[4-(5,6-dihidro-4H-imidazol[4,5,1-ij]quinolin-2-il)-piperazin-1-ilmetil]-1R-ciclopropanocarboxílico

43. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 2R-(4-tieno[2,3-b]piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-1R-ciclopropanocarboxílico

44. El compuesto de la reivindicación 1 que es (3-imidazol-1-il-propil)-amida de ácido 1-{2-[4-(6-trifluoro-metil-benzo[b]tiofen-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclopropano-carboxílico

45. Un método para modular la actividad de los receptores D_3 de dopamina, método que comprende: contactar los receptores D_3 de dopamina asociados celularmente con una concentración de compuesto de la fórmula IB, o de una sal de éste farmacéuticamente aceptable, suficiente para modular la actividad de dichos receptores D_3 de dopamina, teniendo dicho compuesto de la formula IB la siguiente estructura



IB

en la cual

A es CH o N;

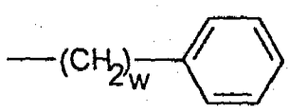
n es 1 o 2;

cuando n es 1, entonces y es 0 o 2;

cuando n es 2, entonces y es 0;

g es 1 o 2;

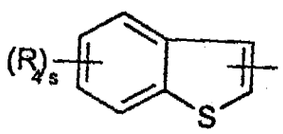
cada R_3 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

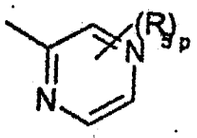


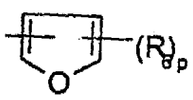
en la cual w es 1, 2 o 3;

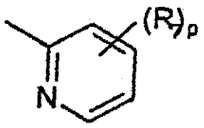
R se selecciona del grupo conformado por (a)-(w):

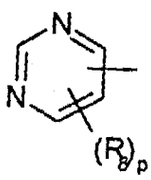
A 4015

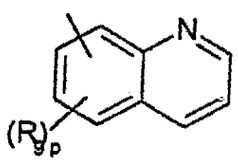
a) 

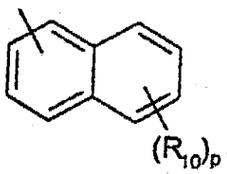
b) 

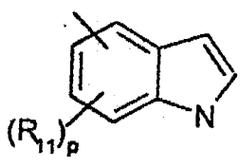
c) 

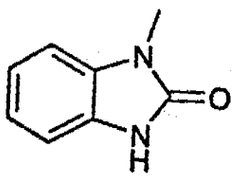
d) 

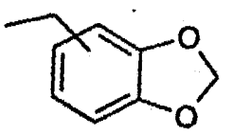
e) 

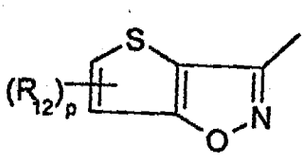
f) 

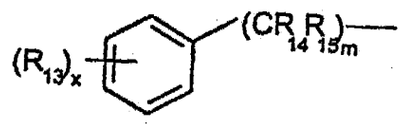
g) 

h) 

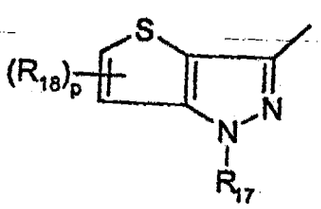
i) 

j) 

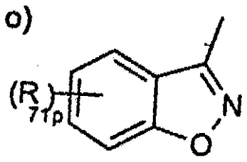
k) 

l) 

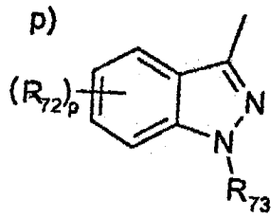
m) $-CO_2R_{16}$

n) 

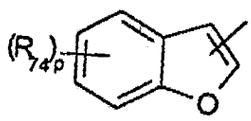
o)



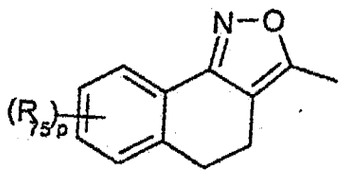
p)



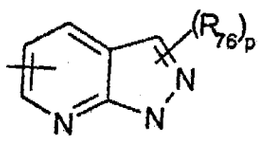
q)



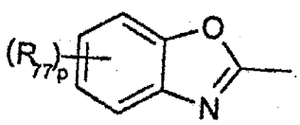
r)



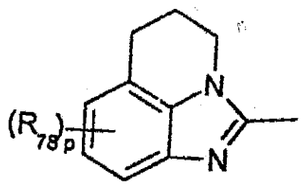
s)



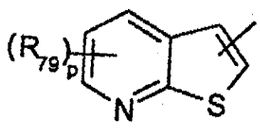
t)



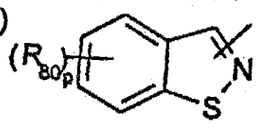
u)



v)



w)

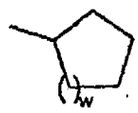


en la cual

cada uno de R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{71}, R_{72}, R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi o bien

R_{73} es 

en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, -CN o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

p, s y x son 0, 1 o 2;

cada R_{13} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, bencilo, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, -CN o $-COC_1$-C_6 alquilo;

R_{16} es C_1-C_6 alquilo;

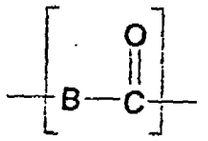
cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{17} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, Ar, -COAr, -CONHA o $-SO_2$-Ar

en donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, CN y COC_1-C_6 alquilo; y

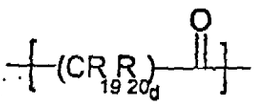
m es 0, 1 o 2;

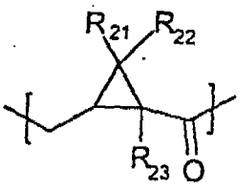
1090 360
355
1090

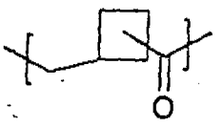


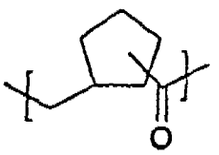
representa un grupo seleccionado entre (a)-(f)

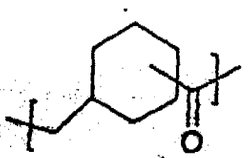
n

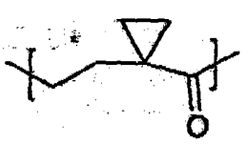
a) 

b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

en donde

cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente hidrógeno, hidroxi o C_1-C_6 alquilo;

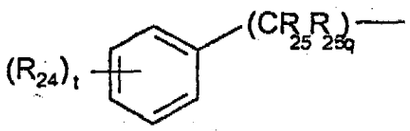
R_{21} y R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo lineal; y

d es 3 o 4

R_1 es

a) hidrógeno;

b) C_1-C_6 alquilo opcionalmente mono- o di-substituido con hidroxi; o

c) 

en donde

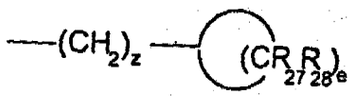
cada R_{24} es independientemente halógeno o C_1-C_6-alquilo; cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

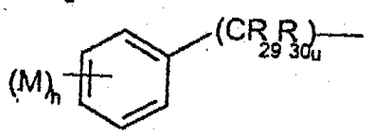
t es 0 o 1; y

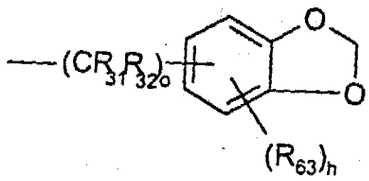
q es 0 o 1;

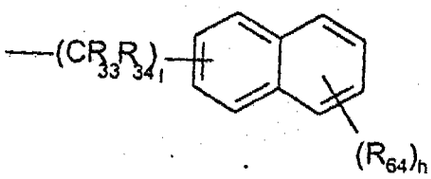
R_2 es un grupo seleccionado entre (a)-(jj):

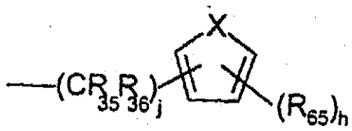
A 4015

(a) 

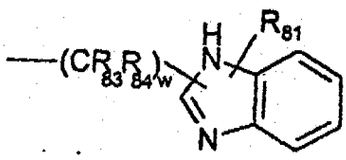
(b) 

(c) 

(d) 

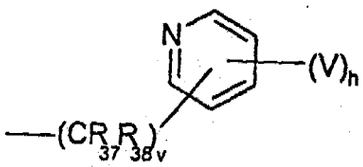
(e) 

(f)

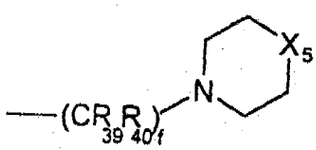


A 4015

(g)



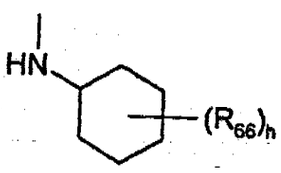
(h)



(i)



(j)

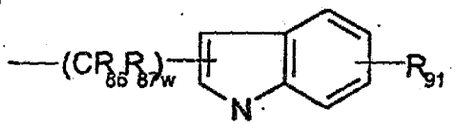


(k)

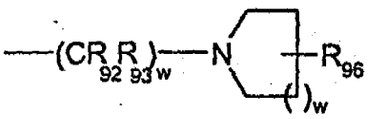


A 4015

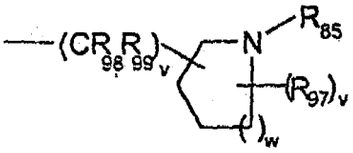
o)



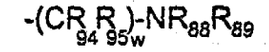
p)



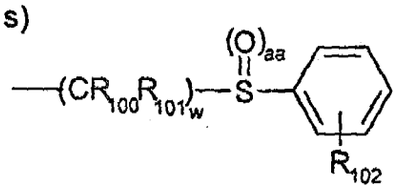
q)



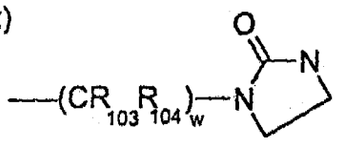
r)



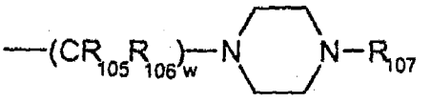
s)



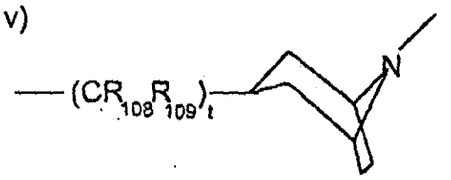
t)



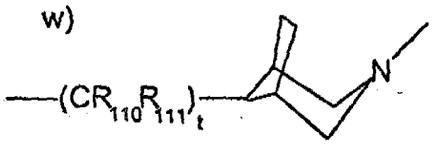
u)



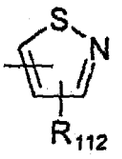
v)



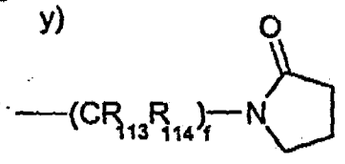
w)



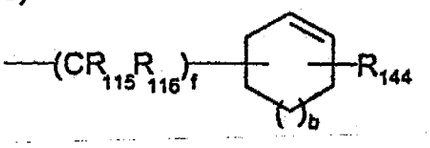
x)



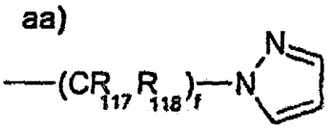
y)



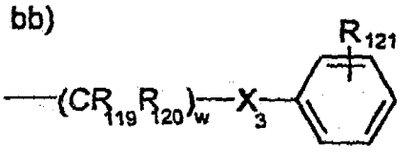
z)



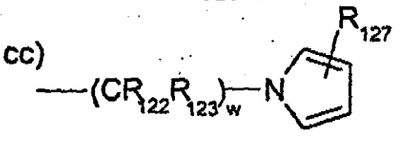
aa)



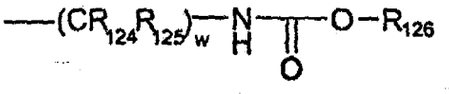
bb)



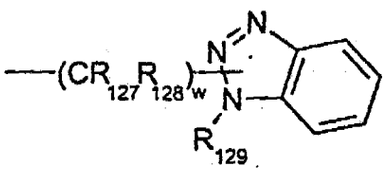
cc)



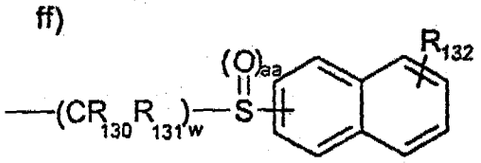
dd)



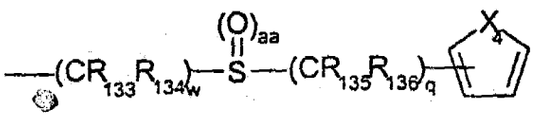
ee)



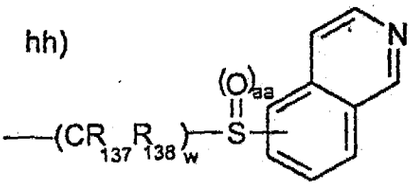
ff)



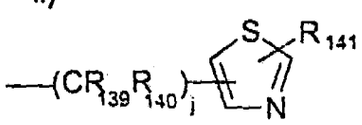
gg)



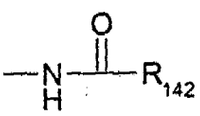
hh)



ii)



jj)



en donde

cada uno de R_{27} y R_{28} es independientemente seleccionado entre:

(8) hidrógeno;

(9) C_1-C_6 alquilo;

(10) C_1-C_6 alcoxi;

(11) $-CO_2-R_{43}$ en donde R_{43} es hidrógeno ó C_1-C_6 alquilo;

(12) hidroxi;

(13) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ en donde a es 1, 2 o 4 y R_{44} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(14) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$ en donde cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente hidrógeno, C_1-C_2 alquilo o R_{45} y R_{46} tomados conjuntamente forman un anillo monocíclico de 5 miembros,

z es 0 o 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 o 7

h es 0,1, 2, 3 o 4;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

o es 0 o 1;

l es 0 o 1;

j es 0, 1, 2 o 3;

v es 0, 1, 2, 3 o 4;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

f es 1, 2, 3 o 4;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

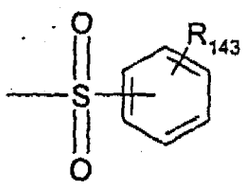
b es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1 como se definió anteriormente;

aa es 0 o 2;

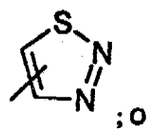
X es O, S, o NR_{90} en donde R_{90} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo,

o



en donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

cada uno de M y V es un grupo independientemente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, fenilo, fenoxi, $-SO_2-NH_2$ o



;o

o $-NR_{48}-R_{49}$ donde R_{48} y R_{49} es cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_2 alquilo;

cada uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, R_{68} y R_{69}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{29} y R_{30} es independientemente hidrógeno, fenilo o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{83}, R_{84}, R_{86}, R_{87}, R_{88}, R_{89}, R_{92}, R_{93}, R_{98}, R_{99}, R_{94}, R_{95}, R_{100}, R_{101}, R_{103}, R_{104}, R_{105}, R_{106}, R_{108}, R_{109}, R_{110}, R_{111}, R_{113}, R_{114}, R_{115}, R_{116}, R_{117}, R_{118}, R_{119}, R_{120}, R_{122}, R_{123}, R_{124}, R_{125}, R_{3127}, R_{128}, R_{130}, R_{131}, R_{133}, R_{134}, R_{135}, R_{136}, R_{137}, R_{138}, R_{139}, R_{140} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{63}, R_{64} y R_{65} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{66} es independientemente hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

Q es CH_2, CHOH o C=O;

X_5 es O o S;

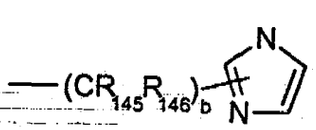
cada R_{67} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{70} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente mono-substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

R_{81} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o CO_2C_1-C_6 alquilo;

R_{91} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{96} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o



1099 369 1099

en donde cada uno de R_{145} y R_{146} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{97} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{102} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{107} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

cada R_{121} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{126} es C_1-C_6 alquilo o bencilo;

R_{129} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{132} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

X_3 es O o $-NR_{127}$ en donde R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

X_4 es O, S o $-NR_{143}$ en donde R_{143} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{141} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o amino;

R_{142} es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

R_{144} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

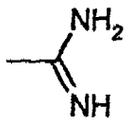
R_{85} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, $C(O)C_1$-C_6 alquilo o un grupo seleccionado entre los siguientes:

365

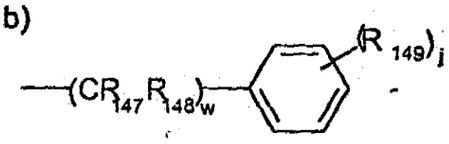
1165 390

1150

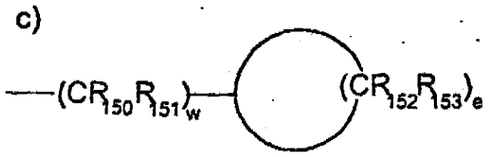
a)



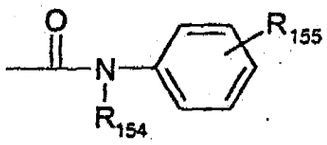
b)



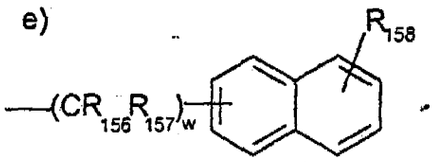
c)



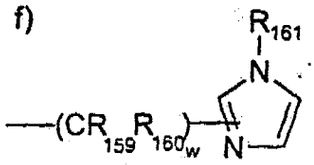
d)



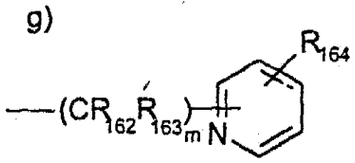
e)



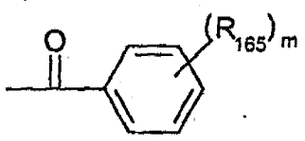
f)



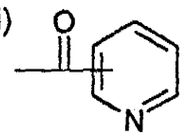
g)



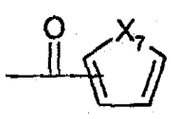
h)



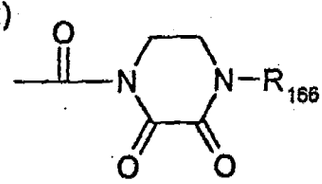
i)



j)



k)



en donde

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

e es 2, 3, 4, 5 6 o 7 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{147}, R_{148}, R_{150}, R_{151}, R_{152}, R_{153}, R_{156}, R_{157}, R_{159}, R_{160}, R_{162} y R_{163}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{155} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{158} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{161} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{166} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

o bien R_1 y R_2 están unidos para formar un anillo monocíclico saturado que tiene 5, 6 o 7 miembros y en el cual el anillo está opcionalmente mono- o di-substituido, seleccionándose los susbstituyentes independientemente entre:

(1) C_1-C_6 alquilo;

(9) $-CO_2-(C_1$-C_6 alquilo);

(10) $-NR_{50}R_{51}$ en donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

(11) -C(O)fenilo donde el grupo fenilo esta opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

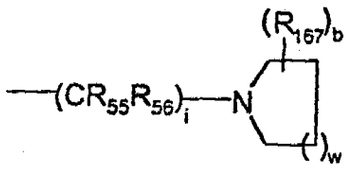
(12) $-(CH_2)_mOR_{52}$ en donde R_{52} es C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo o un grupo que está opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo y m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

(13) $-NR_{54}-COR_{53}$ en donde R_{54} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y R_{53} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

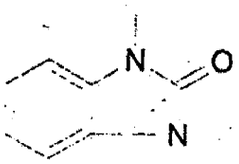
(14) =O;

(15) -CN;

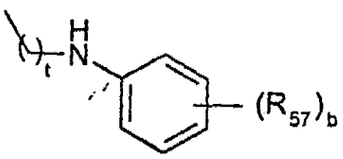
(9)



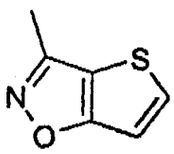
(10)



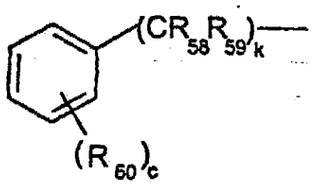
(11)



(12)



(13)



en donde

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

i es 0, 1 o 2;

v es 0, 1, 2, 3 o 4 como se definió anteriormente;

k es 0 o 1 como se definió anteriormente;

c es 0, 1 o 2;

R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{55}, R_{56}, R_{58}, R_{59}, R_{169} y R_{170}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{57} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

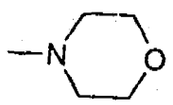
cada R_{60} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{61} y R_{62} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{168} es hidrógeno, tienilo o furanilo;

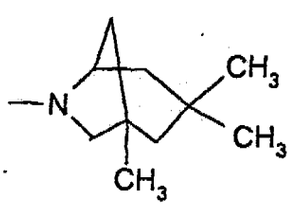
R_{171} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi,

o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula X



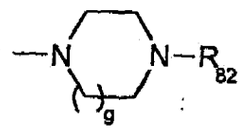
(X)

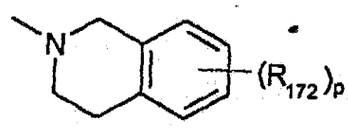
o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula Y

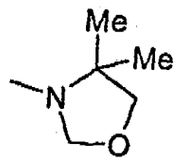


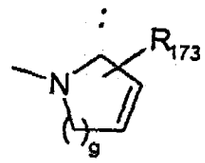
(Y)

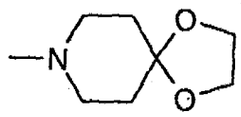
o bien R_1 y R_2 se unen para formar uno de los siguientes grupos

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

en donde

g es 1 o 2 como se definió anteriormente;

p es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{172} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{173} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o halógeno; y

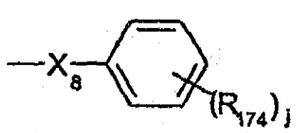
R_{82} es un substituyente seleccionado entre los siguientes grupos:

(a) C_1-C_6 alquilo opcionalmente substituido con hidroxi;

(b) C_1-C_6 alquenilo;

(c) C_1-C_6 alcoxi;

(d) $-(CH_2)OC_1$-C_6 alquilo;

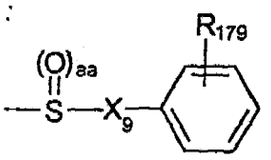
(e) 

en donde

X_8 es $-(CR_{175}R_{176})_h-$ o $-(CR_{177}=R_{188})-$ en donde cada $-R_{174}$ es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi o benciloxi;

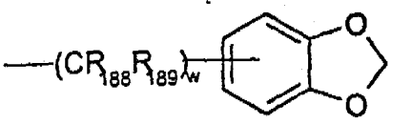
h es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;
cada uno de R_{175}, R_{176}, R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y
j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(f)



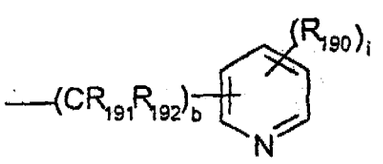
en donde X_9 es $-(CR_{180}R_{181})_j-$ o $-(CR_{184}-R_{185}\ CR_{186}=R_{187})-$ o $-(CR_{182}=R_{183})-$ en donde
aa es 0 o 2 como se definió anteriormente;
R_{179} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, benciloxi o fenilo;
cada uno de R_{180}, R_{181}, R_{182}, R_{183}, R_{184}, R_{185}, R_{186} y R_{187}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;
j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente

(g)



en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;
cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(h)

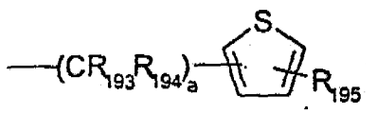


en donde
i es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;
cada R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(i)



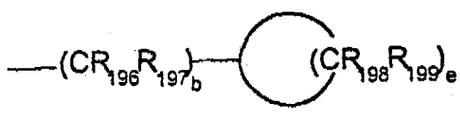
en donde

a es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{195} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

(j)



en donde

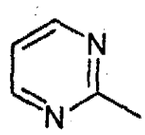
e es 2, 3, 4, 5 o 6 como se definió anteriormente;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

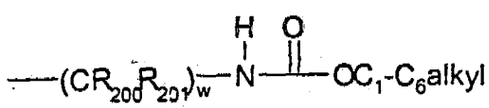
cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(k)



(l)

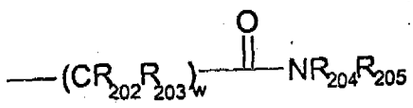


en donde

cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

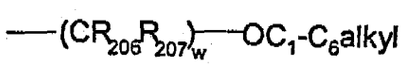
(m)



cada uno de R_{202}, R_{203}, R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(n)



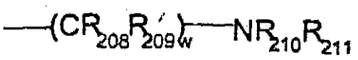
en donde

C_1-C_6 alquilo está opcionalmente substituido con hidroxi;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(o)

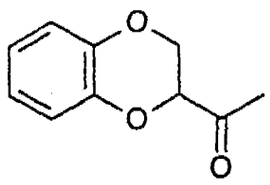


en donde

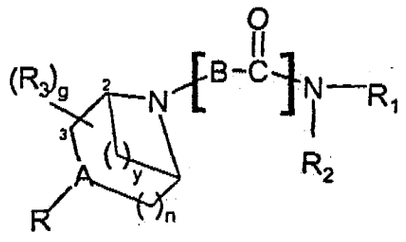
cada uno de R_{208}, R_{209}, R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(p)



46. Un método para tratar los estados o trastornos del sistema nervioso central, método que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IA, o de una sal de éste farmacéuticamente aceptable, teniendo dicho compuesto de la fórmula IA la siguiente estructura



IA

en la cual

A es CH o N;

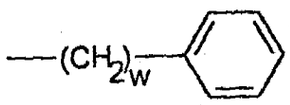
n es 1 o 2;

cuando n es 1, entonces y es 0 o 2;

cuando n es 2, entonces y es 0;

g es 1 o 2;

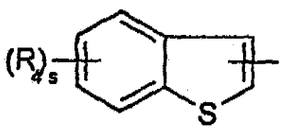
cada R_3 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

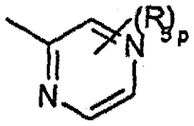


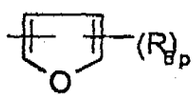
en la cual w es 1, 2 o 3;

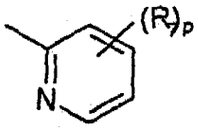
R se selecciona del grupo conformado por (a)-(w):

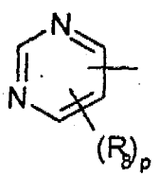
A 4015

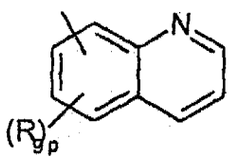
a) 

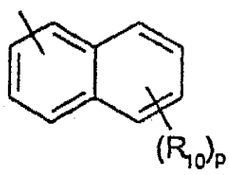
b) 

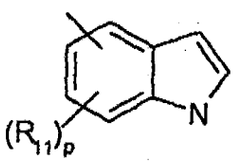
c) 

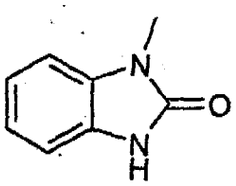
d) 

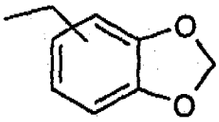
e) 

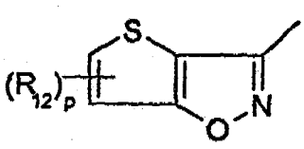
f) 

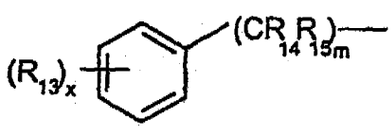
g) 

h) 

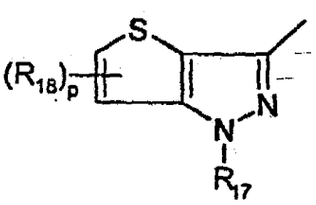
i) 

j) 

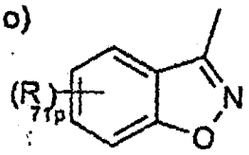
k) 

l) 

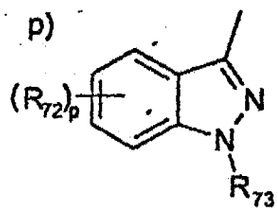
m) $-CO_2R_{16}$

n) 

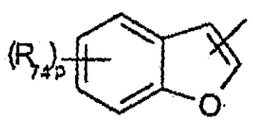
o)



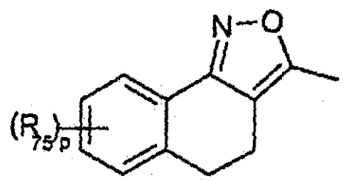
p)



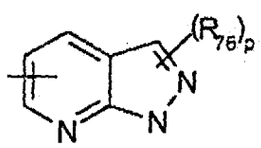
q)



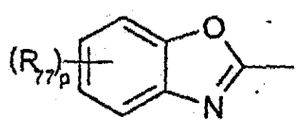
r)



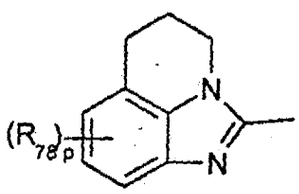
s)



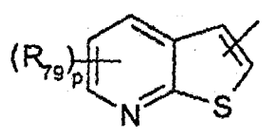
t)



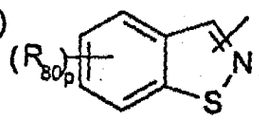
u)



v)



w)



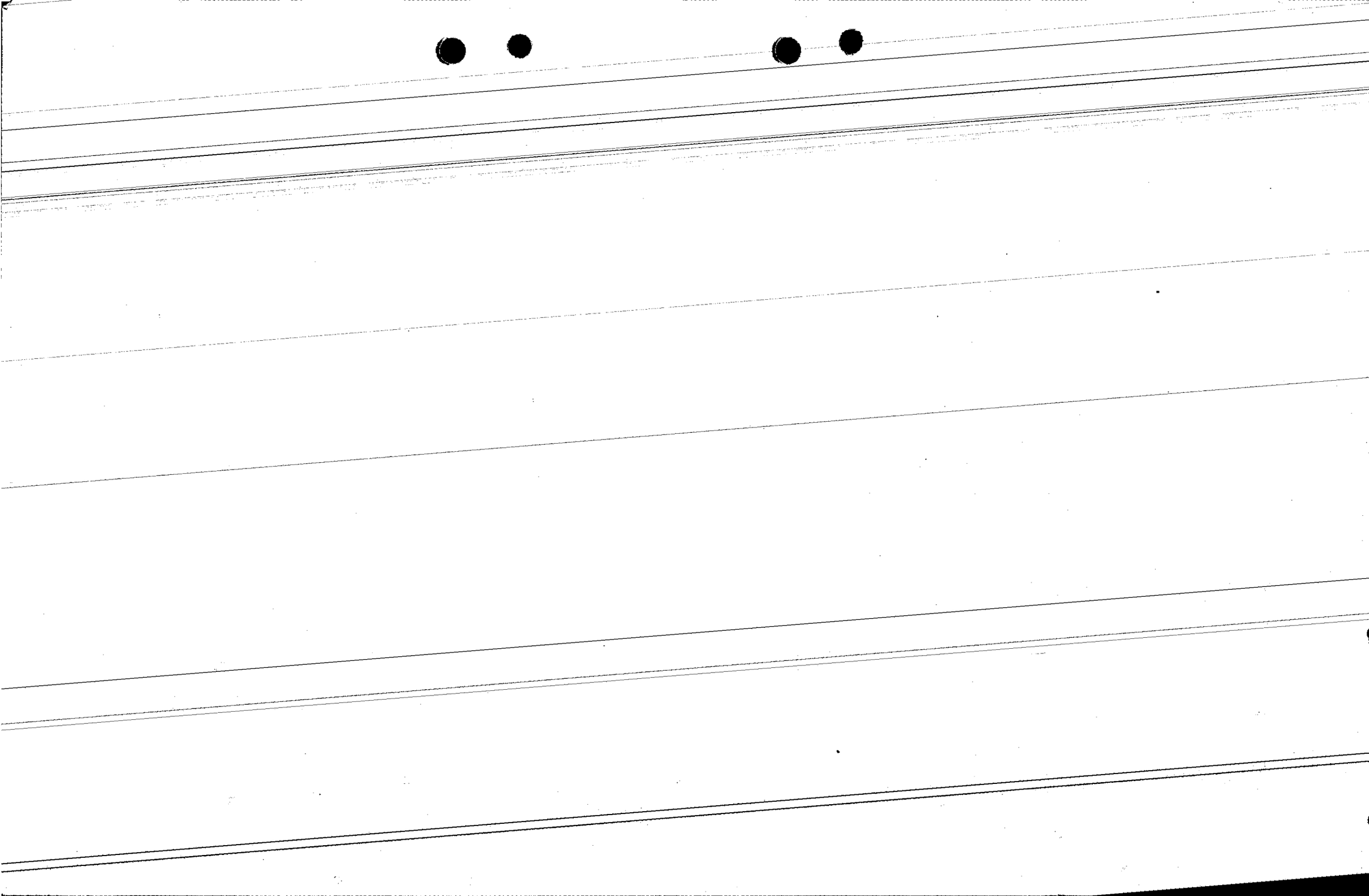
wherein

each R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} and R_{18} is independently hydrogen, C_1-C_6alkyl, halogen, trifluoromethyl, $-CO_2C_1$-C_6alkyl or $-CH_2OC_1$-C_6alkyl;

each R_{71}, R_{72}, R_{74} and R_{80} is independently hydrogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, halogen, trifluoromethyl, $-CO_2C_1$-C_6alkyl or $-CH_2OC_1$-C_6alkyl;

R_{73} is hydrogen, alkyl, pyridyl, benzyl, $-CH_2CF_3$, $-CO_2C_1$-C_6alkyl, phenyl optionally substituted with halogen, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or

R_{73} is

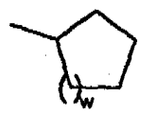


en la cual

cada uno de R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{18} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{71}, R_{72}, R_{74} y R_{80} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, halógeno, trifluorometilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo o CH_2OC_1-C_6 alquilo;

R_{73} es hidrógeno, alquilo, piridilo, bencilo, $-CH_2CF_3$, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi o bien

R_{73} es 

en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada R_{75} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{76} es hidrógeno, halógeno, -CN o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{77} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{78} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{79} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

p, s y x son 0, 1 o 2;

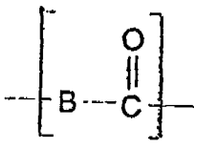
cada R_{13} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, bencilo, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, -CN o $-COC_1$-C_6 alquilo;

R_{16} es C_1-C_6 alquilo;

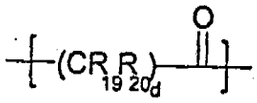
cada uno de R_{14} y R_{15} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

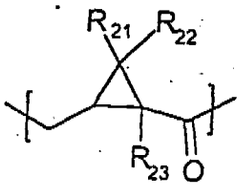
R_{17} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, Ar, -COAr, -CONHA o $-SO_2$-Ar en donde Ar es un grupo fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, nitro, CN y COC_1-C_6 alquilo; y

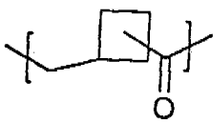
m es 0, 1 o 2;

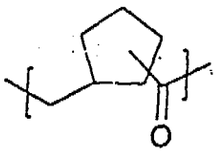


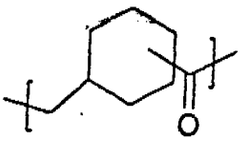
representa un grupo seleccionado entre (a)-(f)

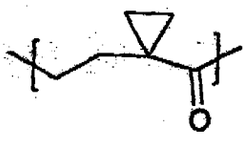
a) 

b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

en donde

cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente hidrógeno, hidroxi o C_1-C_6 alquilo;

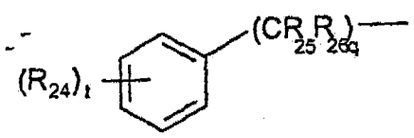
R_{21} y R_{22} y R_{23} son cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_3 alquilo lineal; y

d es 3 o 4

R_1 es

a) hidrógeno;

b) C_1-C_6 alquilo opcionalmente mono- o di-substituido con hidroxi; o

c) 

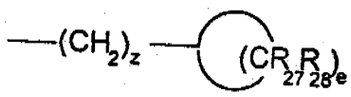
en donde

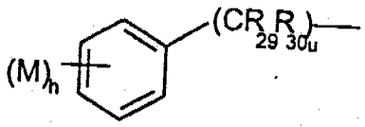
cada R_{24} es independientemente halógeno o C_1-C_6-alquilo; cada uno de R_{25} y R_{26} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

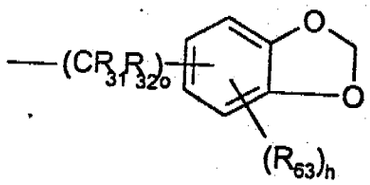
t es 0 o 1; y

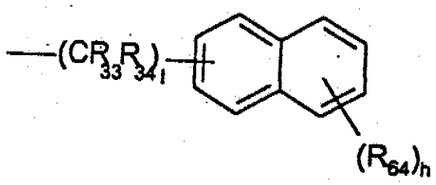
q es 0 o 1;

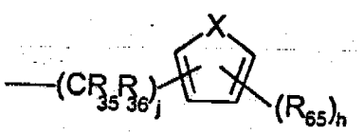
R_2 es un grupo seleccionado entre (a)-(jj):

(a) 

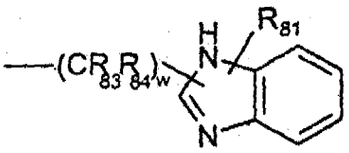
(b) 

(c) 

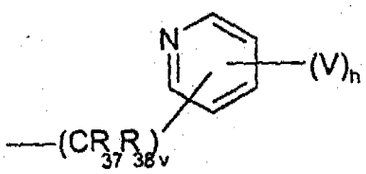
(d) 

(e) 

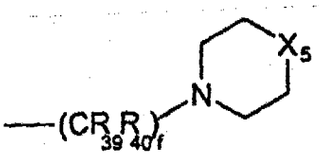
(f)



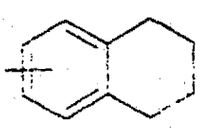
(g)



(h)



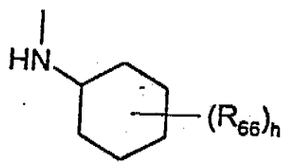
(i)



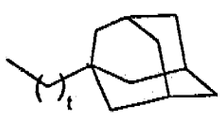
(j)

A 4015

(j)

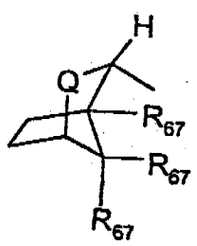


(k)

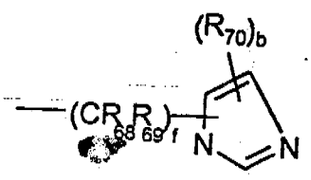


(l)

(m)

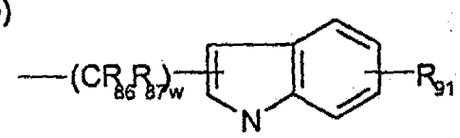


(n)

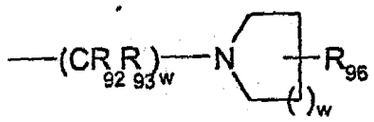


A 4015

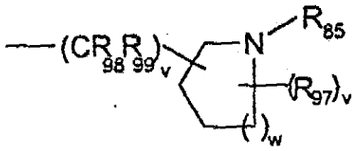
o)



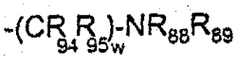
p)



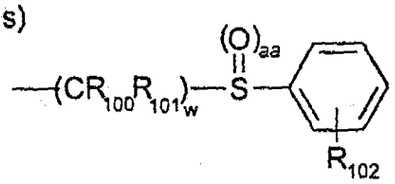
q)



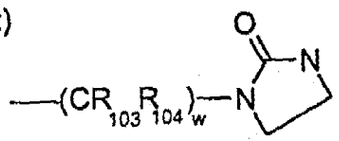
r)



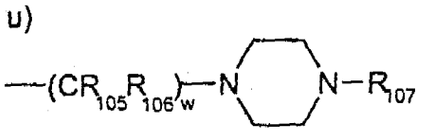
s)



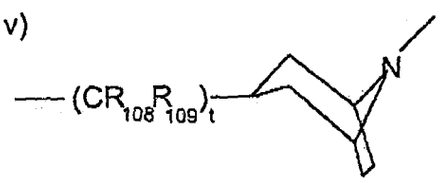
t)



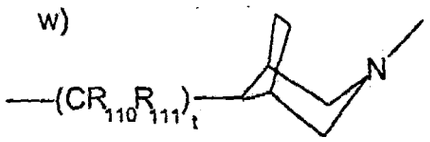
u)



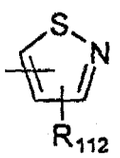
v)



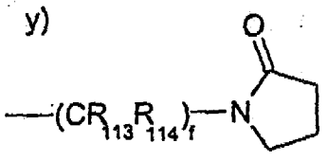
w)



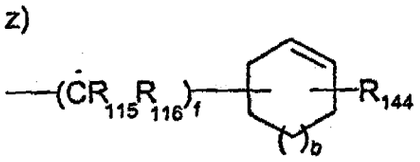
x)



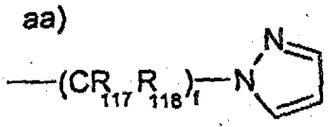
y)



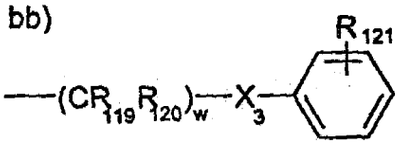
z)



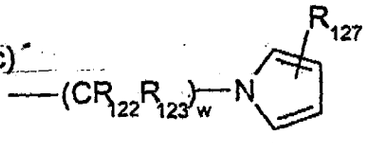
aa)



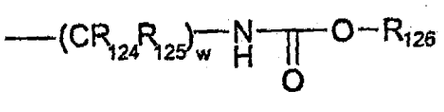
bb)



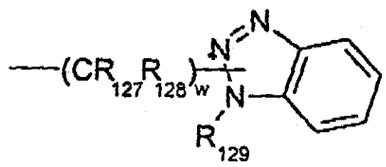
cc)



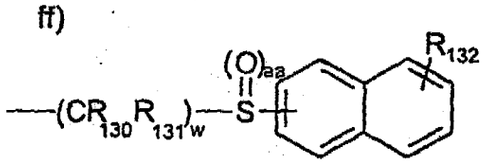
dd)



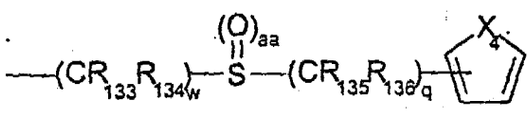
ee)



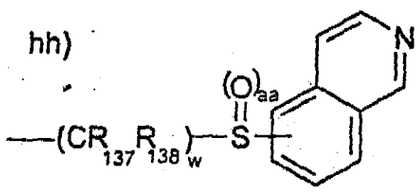
ff)



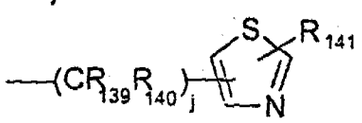
gg)



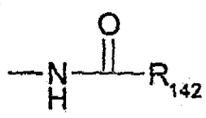
hh)



ii)



jj)



wherein

each R_{27} and R_{28} is independently selected from:

(1) hydrogen;

(2) C_1-C_6alkyl;

(3) C_1-C_6alkoxy;

(4) $-CO_2-R_{43}$ wherein R_{43} is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

(5) hydroxy;

(6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ wherein a is 1, 2 or 3 and R_{44} is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

(7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$

wherein R_{45} and R_{46} are each independently hydrogen, C_1-C_2alkyl, or R_{45} and R_{46} taken together form a 5-membered monocyclic ring;

z is 0 or 1;

e is 2, 3, 4, 5, 6 or 7;

h is 0, 1, 2 or 3;

u is 0, 1, 2, 3 or 4;

1121 39T 1122

en donde

cada uno de R_{27} y R_{28} es independientemente seleccionado entre:

(1) hidrógeno;

(2) C_1-C_6 alquilo;

(3) C_1-C_6 alcoxi;

(4) $-CO_2-R_{43}$ en donde R_{43} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(5) hidroxi;

(6) $-(CH_2)_a-OR_{44}$ en donde a es 1, 2 o 4 y R_{44} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(7) $-(CO)-NR_{45}R_{46}$ en donde cada uno de R_{45} y R_{46} es independientemente hidrógeno, C_1-C_2 alquilo o R_{45} y R_{46} tomados conjuntamente forman un anillo monocíclico de 5 miembros,

z es 0 o 1;

e es 2, 3, 4, 5, 6 o 7

h es 0,1, 2, 3 o 4;

u es 0, 1, 2, 3, o 4;

o es 0 o 1;

l es 0 o 1;

j es 0, 1, 2 o 3;

v es 0, 1, 2, 3 o 4;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

f es 1, 2, 3 o 4;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

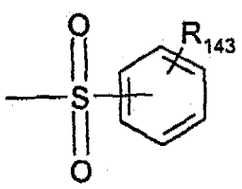
b es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1 como se definió anteriormente;

aa es 0 o 2;

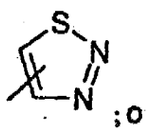
X es O, S, o NR_{90} en donde R_{90} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo,

o



en donde R_{143} es hidrógeno o alquilo;

cada uno de M y V es un grupo independientemente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, trifluorometilo, hidroxi, fenilo, fenoxi, $-SO_2-NH_2$ o



;o

o $-NR_{48}-R_{49}$ donde R_{48} y R_{49} es cada uno independientemente hidrógeno o C_1-C_2 alquilo;

cada uno de R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{38}, R_{39}, R_{40}, R_{68} y R_{69}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{29} y R_{30} es independientemente hidrógeno, fenilo o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{83}, R_{84}, R_{86}, R_{87}, R_{88}, R_{89}, R_{92}, R_{93}, R_{98}, R_{99}, R_{94}, R_{95}, R_{100}, R_{101}, R_{103}, R_{104}, R_{105}, R_{106}, R_{108}, R_{109}, R_{110}, R_{111}, R_{113}, R_{114}, R_{115}, R_{116}, R_{117}, R_{118}, R_{119}, R_{120}, R_{122}, R_{123}, R_{124}, R_{125}, R_{3127}, R_{128}, R_{130}, R_{131}, R_{133}, R_{134}, R_{135}, R_{136}, R_{137}, R_{138}, R_{139}, R_{140} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{63}, R_{64} y R_{65} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

cada R_{66} es independientemente hidrógeno, hidroxi, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

Q es CH_2, CHOH o C=O;

X_5 es O o S;

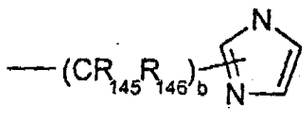
cada R_{67} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{70} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, nitro o un grupo fenilo opcionalmente mono-substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

R_{81} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o CO_2C_1-C_6 alquilo;

R_{91} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{96} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o



en donde cada uno de R_{145} y R_{146} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{97} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{102} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{107} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o

cada R_{121} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{126} es C_1-C_6 alquilo o bencilo;

R_{129} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{132} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

X_3 es O o $-NR_{127}$ en donde R_{127} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

X_4 es O, S o $-NR_{143}$ en donde R_{143} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{141} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o amino;

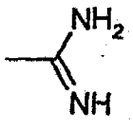
R_{142} es bencilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituido con C_1-C_6 alquilo, halógeno o C_1-C_6 alcoxi;

R_{144} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

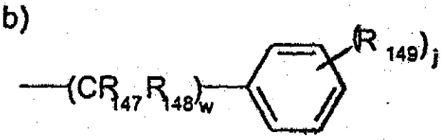
R_{85} es hidrógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilo, $-CO_2C_1$-C_6 alquilo, $C(O)C_1$-C_6 alquilo o un grupo seleccionado entre los siguientes:

A 4015

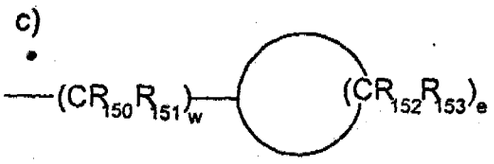
a)



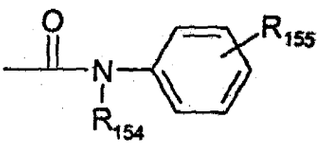
b)



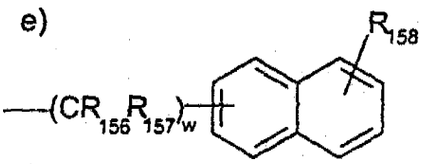
c)



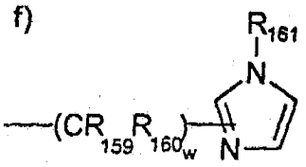
d)



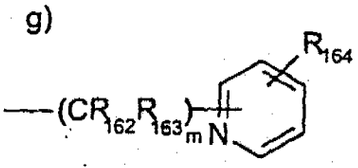
e)



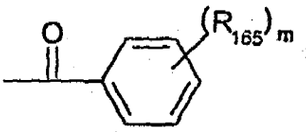
f)



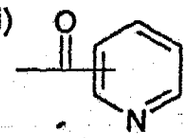
g)



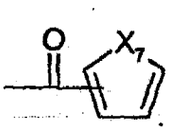
h)



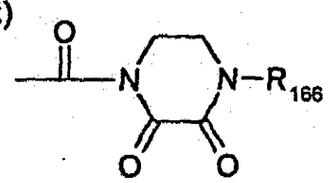
i)



j)



k)



1125 395

1126

en donde

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

e es 2, 3, 4, 5 6 o 7 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{147}, R_{148}, R_{150}, R_{151}, R_{152}, R_{153}, R_{156}, R_{157}, R_{159}, R_{160}, R_{162} y R_{163}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{149} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo, fenoxi, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R_{155} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{158} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{161} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{164} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo;

R_{165} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o halógeno;

X_7 es O o S o $-NR_{167}$ donde R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{166} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

o bien R_1 y R_2 están unidos para formar un anillo monocíclico saturado que tiene 5, 6 o 7 miembros y en el cual el anillo está opcionalmente mono- o di-substituido, seleccionándose los susbstituyentes independientemente entre:

(1) C_1-C_6 alquilo;

(2) $-CO_2-(C_1$-C_6 alquilo);

(3) $-NR_{50}R_{51}$ en donde cada uno de R_{50} y R_{51} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o un grupo fenilo que está opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

(4) -C(O)fenilo donde el grupo fenilo esta opcionalmente mono- o di-substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo;

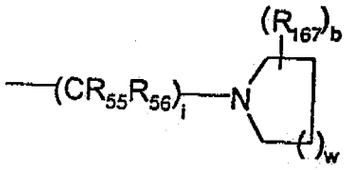
(5) $-(CH_2)_mOR_{52}$ en donde R_{52} es C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo o un grupo que está opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente entre C_1-C_6 alquilo, halógeno o trifluorometilo y m es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

(6) $-NR_{54}-COR_{53}$ en donde R_{54} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo y R_{53} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

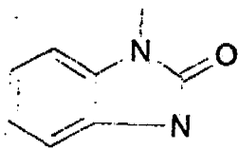
(7) =O;

(8) -CN;

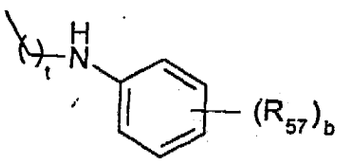
(9)



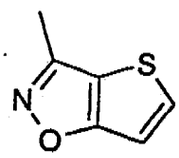
(10)



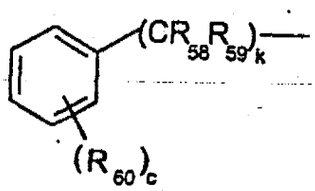
(11)



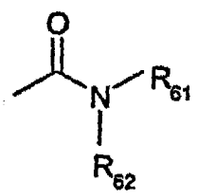
(12)



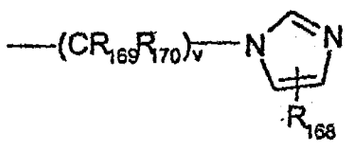
(13)



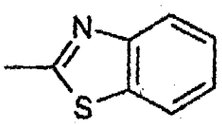
(14)



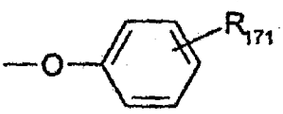
(15)



(16)



(17)



wherein

b is 0, 1 or 2 as hereinbefore defined;

w is 1, 2 or 3 as hereinbefore defined;

t is 0 or 1 as hereinbefore defined;

i is 0, 1 or 2;

v is 0, 1, 2, 3 or 4 as hereinbefore defined;

k is 0 or 1 as hereinbefore defined;

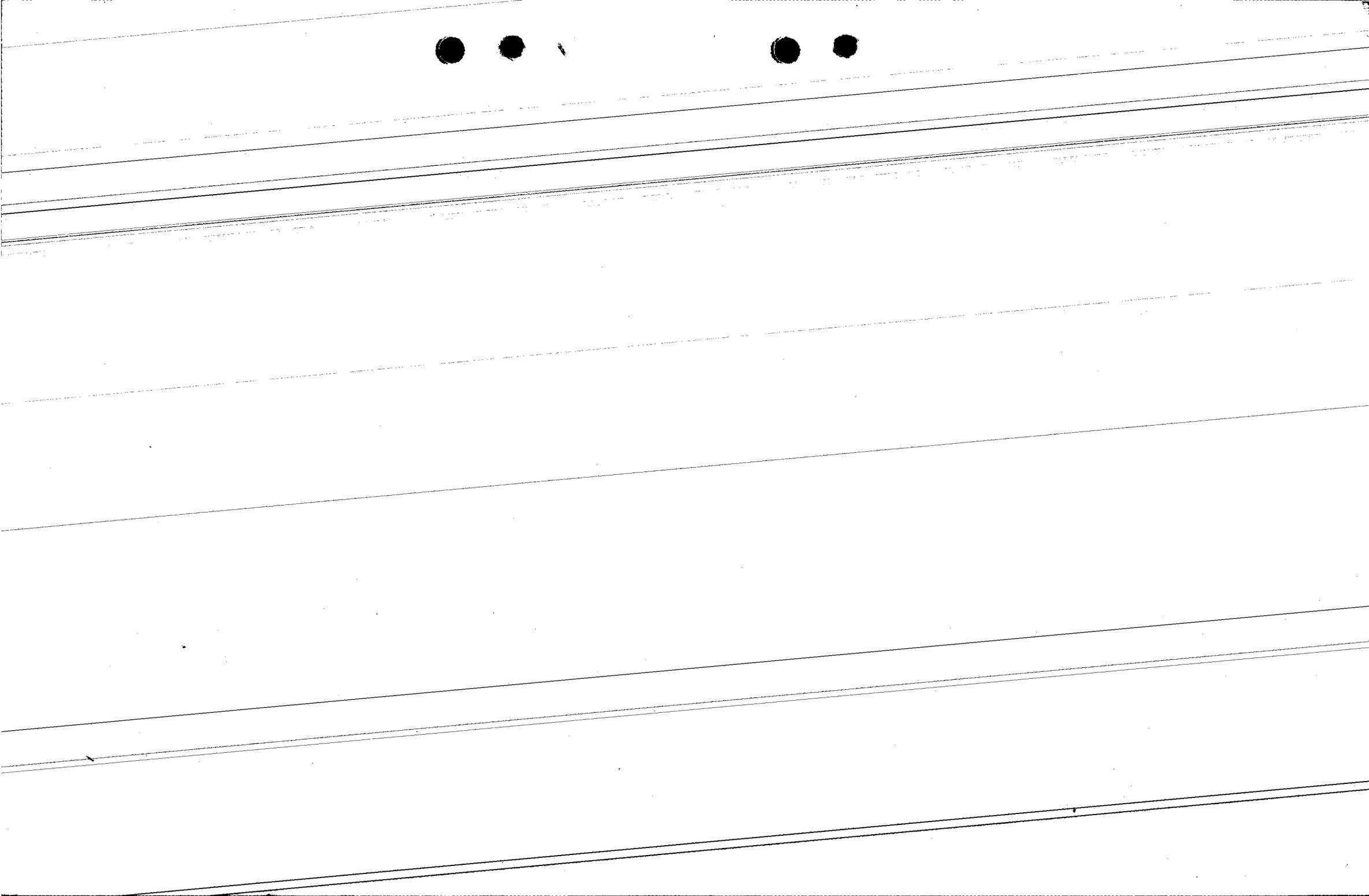
c are 0, 1 or 2;

R_{167} is hydrogen or C_1-C_6alkyl;

each R_{55}, R_{56}, R_{58}, R_{59}, R_{169} and R_{170} is independently hydrogen or C_1-C_6alkyl;

each R_{57} is independently hydrogen, halogen or C_1-C_6alkyl;

each R_{60} is independently hydrogen, halogen or



en donde

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

t es 0 o 1 como se definió anteriormente;

i es 0, 1 o 2;

v es 0, 1, 2, 3 o 4 como se definió anteriormente;

k es 0 o 1 como se definió anteriormente;

c es 0, 1 o 2;

R_{167} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{55}, R_{56}, R_{58}, R_{59}, R_{169} y R_{170}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada R_{57} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

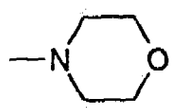
cada R_{60} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{61} y R_{62} son independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{168} es hidrógeno, tienilo o furanilo;

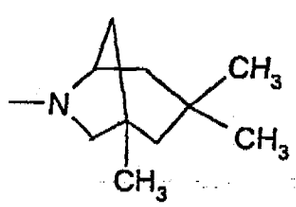
R_{171} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo o trifluorometoxi,

o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula X



(X)

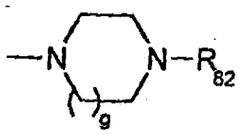
o bien R_1 y R_2 se unen para formar un grupo de la fórmula Y



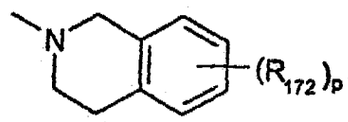
(Y)

o bien R_1 y R_2 se unen para formar uno de los siguientes grupos

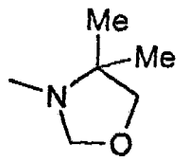
(a)



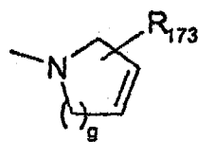
(b)



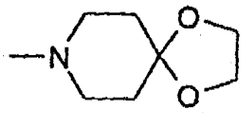
(c)



(d)



(e)



en donde

g es 1 o 2 como se definió anteriormente;

p es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

R_{172} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o C_1-C_6 alcoxi;

R_{173} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo o fenilo opcionalmente mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o halógeno; y

R_{82} es un substituyente seleccionado entre los siguientes grupos:

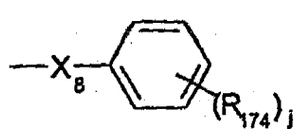
(a) C_1-C_6 alquilo opcionalmente substituido con hidroxi;

(b) C_1-C_6 alquenilo;

(c) C_1-C_6 alcoxi;

(d) $-(CH_2)OC_1$-C_6 alquilo;

(e)



en donde

X_8 es $-(CR_{175}R_{176})_h-$ o $-(CR_{177}=R_{188})-$ en donde

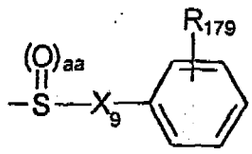
cada $-R_{174}$ es independientemente hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi o benciloxi;

h es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{175}, R_{176}, R_{177} y R_{178} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(f)



en donde X_9 es $-(CR_{180}R_{181})_j-$ o $-(CR_{184}-R_{185}\ CR_{186}=R_{187})-$ o $-(CR_{182}=R_{183})-$ en donde

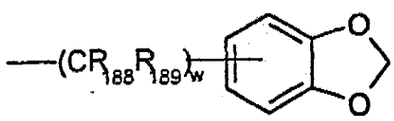
aa es 0 o 2 como se definió anteriormente;

R_{179} es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_6 alcoxi, benciloxi o fenilo;

cada uno de R_{180}, R_{181}, R_{182}, R_{183}, R_{184}, R_{185}, R_{186} y R_{187}, es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

j es 0, 1, 2 o 3 como se definió anteriormente

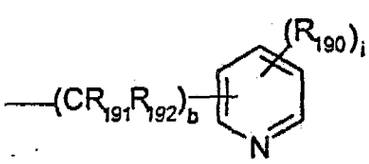
(g)



en donde w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{188} y R_{189} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(h)



en donde

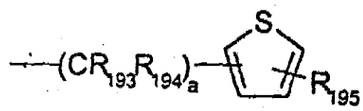
i es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada R_{190} es independientemente hidrógeno, alquilo o halógeno;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{191} y R_{192} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(i)



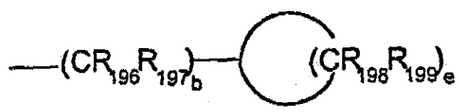
en donde

a es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

cada uno de R_{193} y R_{194} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R_{195} es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo;

(j)



en donde

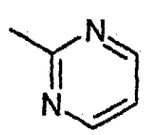
e es 2, 3, 4, 5 o 6 como se definió anteriormente;

b es 0, 1 o 2 como se definió anteriormente;

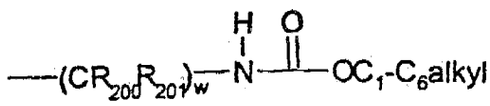
cada uno de R_{196} y R_{197} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

cada uno de R_{198} y R_{199} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

(k)



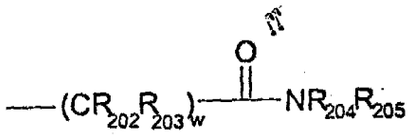
(l)



en donde

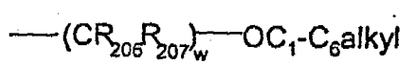
cada uno de R_{200} y R_{201} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(m) 

cada uno de R_{202}, R_{203}, R_{204} y R_{205} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

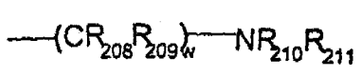
(n) 

en donde

C_1-C_6 alquilo está opcionalmente substituido con hidroxi;

cada uno de R_{206} y R_{207} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

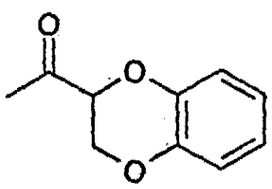
w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

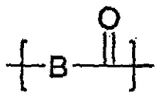
(o) 

en donde

cada uno de R_{208}, R_{209}, R_{210} y R_{211} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y

w es 1, 2 o 3 como se definió anteriormente;

(p) 

con la condición de que cuando n es 1; y y es 0; y R_3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo; y  es el grupo (a);

y R es el grupo:

(a) en donde R_4 es hidrógeno, halógeno o C_1-C_6 alquilo; y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido,

entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula

(a) en donde z es 0,

(b) en donde u es 0 y M es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6 alquilo o trifluorometilo,

(c) en donde o es 0,

(d) en donde l es 0,

(e) en donde j es 0,

(g) en donde v es 0, o

(i);

y también cuando R es un grupo de la fórmula (a), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo;

(b) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

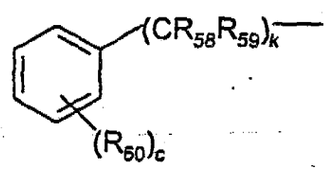
(d) en donde l es 0,

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (b), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(d) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1

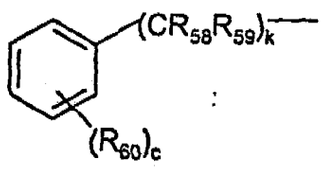
(d),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (d), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(e) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

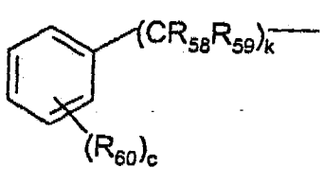
(d),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (e), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(f) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

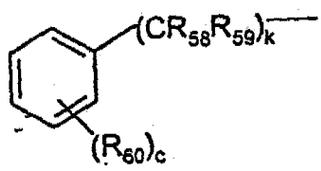
(d),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (f), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(g) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b) en donde u es 1,

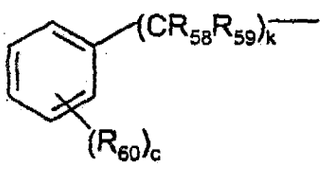
(d),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (g), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



(h) y R_1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo insubstituido, entonces R_2 no puede ser un grupo de la siguiente fórmula:

(a),

(b),

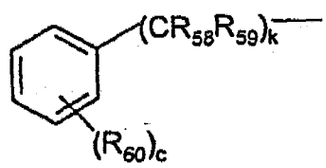
(d),

(k),

(l), o

(m) en donde Q es es CH_2;

y también cuando R es el grupo de la fórmula (h), entonces R_1 y R_2 no se pueden unir para formar el grupo de la fórmula X ni un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo o



o (j) entonces R_1 y R_1 no se pueden unir para formar un grupo de la fórmula Y ni un anillo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros en donde dicho anillo está insubstituido o está mono- o di-substituido con C_1-C_6 alquilo.

47. El método de la reivindicación 46, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona entre trastornos psicóticos, dependencia de substancias, abuso de substancias, trastornos disquinéticos, demencia, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano, trastornos del estado de ánimo y nausea.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el trastorno psicótico es esquizofrenia.

49. El método de la reivindicación 48, en donde el compuesto de la fórmula IB se administra conjuntamente con uno o varios antagonistas del receptor D_1, D_2, D_3, D_4 o 5TH de dopamina.

50. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

51. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable conjuntamente con uno o varios antagonistas del receptor D_1, D_2, D_3, D_4 o 5TH de dopamina.

52. Una composición farmacéutica depósito la cual comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, conteniendo el compuesto un grupo hidroxi acilado o un grupo amino acilado.

53. La composición farmacéutica depósito de la reivindicación 52, en donde el grupo hidroxi es acilado o el grupo amino es acilado con el grupo (C4-C18)alcanoilo o con un grupo (C4-C18)alcanoilocarbonilo.

54. La composición de la reivindicación 52 que contiene un aceite farmacéuticamente aceptable.

55. La composición de la reivindicación 54, en donde el aceite se selecciona entre el grupo conformado por aceite de coco, aceite de maní, aceite de sésamo, áceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soya, aceite de oliva, y ésteres sintéticos de ácidos grasos y de alcoholes polifuncionales.

56. Un método para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada, el cual comprende inyectar a un mamífero una cantidad de la composición de la reivindicación 52 suficiente para producir un efecto antipsicótico de acción prolongada.

57. Un método para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada, el cual comprende inyectar a un mamífero una cantidad de la composición de la reivindicación 53 suficiente para producir un efecto antipsicótico de acción prolongada.

58. Un método para proporcionar un efecto antipsicótico de acción prolongada, el cual comprende inyectar a un mamífero una cantidad de la composición de la reivindicación 54 suficiente para producir un efecto antipsicótico de acción prolongada.

59. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde uno o varios de los átomos contenidos allí es/son un radionúclido.

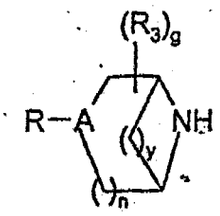
60. Un compuesto de la reivindicación 59, donde R es el grupo (a) con un ^{14}C radioetiquetado en la 3ª posición del anillo benzo[b]tiofeno, R_4 es trifluorometilo, s es 1, R_3 es hidrógeno, n es 1, y es 0, y A es N.

61. Un método disgnóstico para monitorear las funciones neuronales en un mamífero, método que comprende introducir al mamífero un compuesto radioetiquetado de acuerdo con la reivndicación 59.

62. El método de la reivindicación 61, en donde el mencionado método diagnóstico se lleva a cabo usando una tomografía computarizada de emisión individual de positrones.

63. Un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1 que comprende:

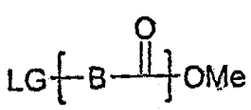
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

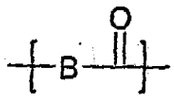
en donde R_3, g, y, R, A y n están definidos como en la fórmula I de la reivindicación 1;

con un compuesto de la fórmula III

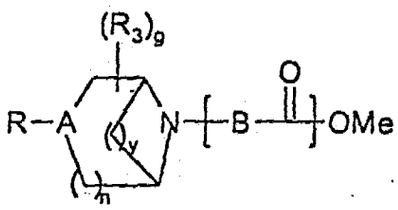


(III)

en donde "LG" es un grupo de partida adecuado seleccionado entre cloro, bromo, yodo y mesilo y

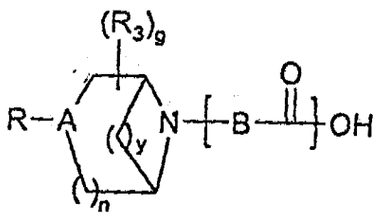


está definido como en la fórmula I de la reivindicación 1 para proporcionar un compuesto de la fórmula IV



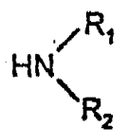
(IV)

(b) hidrolizar el compuesto de la fórmula IV para proporcionar un compuesto de la fórmula V



(V)

y (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmla VI



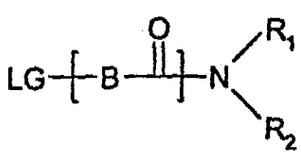
(VI)

en donde R_1 y R_2 están definidos como en la fórmula I de la reivindicación 1;

para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

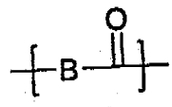
64. Un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I de la reivindicación 1 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



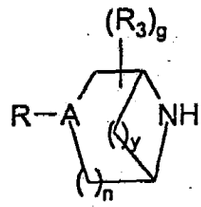
(VII)

en donde "LG" es un grupo de partida adecuado seleccionado entre cloro, bromo, yodo y mesilo y



R_1 y R_2 están definidos como en la fórmula I de la reivindicación 1;

Con un compuesto de la fórmula II

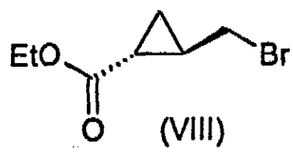


(II)

en donde R_3, g, y, R, A y n están definidos como en la fórmula I de la reivindicación 1;

para proporcionar un compuesto de la fórmula I.

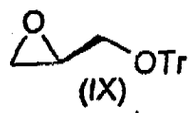
65. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula VIII



(VIII)

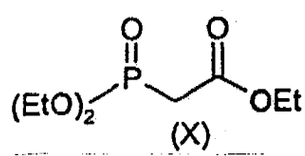
que comprende los pasos de:

a) contactar un compuesto de la fórmula IX



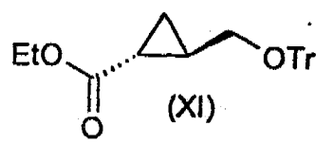
(IX)

con un reactivo de fórmula X



(X)

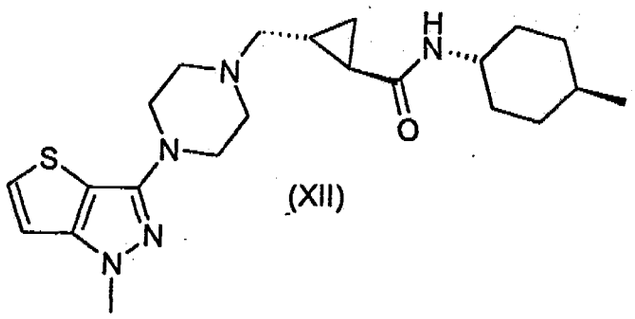
para proporcionar un compuesto de la fórmula XI



(XI)

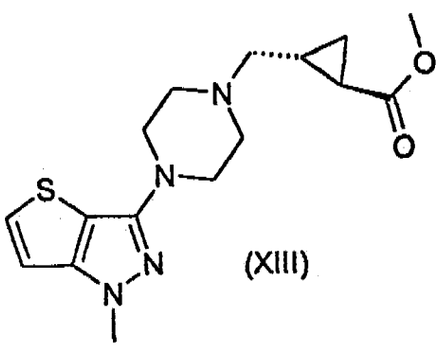
(b) tratar el compuesto de la fórmula XI con trifenilfosfina y luego bromo para proporcionar un compuesto de la fórmula VIII.

66. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula XII



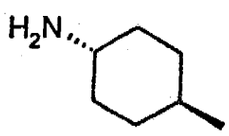
(XII)

el cual comprende el paso de acoplar un compuesto de la fórmula XIII



(XIII)

con un compuesto de la fórmula XIV



(XIV)

para proporcionar un compuesto de la fórmula XII.

67. Un método para tratar la disfunción renal, el cual comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

68. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (a).

69. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (b).

70. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (c).

71. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (d).

72. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (e).

73. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (f).

74. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (g).

75. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (h).

76. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (i).

77. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (j).

78. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (k).

79. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (l).

80. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (m).

81. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (n).

82. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (o).

83. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (p).

84. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (q).

85. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (r).

86. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (s).

87. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (t).

88. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (u).

89. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (v).

90. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R es (w).

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de carbonilo substituidos heterocíclicamente que muestran enlace selectivo a los receptores D_3 de dopamina. En otro aspecto la invención se refiere a un método para tratar trastornos del sistema nervioso central asociados con la actividad de los receptores D_3 de dopamina en un paciente que requiere dicho tratamiento que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos para aliviar tal trastorno. Los trastornos del sistema nervioso central que se pueden tratar con estos compuestos incluyen trastornos piscóticos, dependencia de substancias, abuso de substancias, trastornos disquinéticos (por ejemplo enfermedad de Parkinson, parkisonismo, disquinesia tardía inducida neuorolépticamente, síndrome de Gilles de la Tourette y enfermedad de Huntington), demencia, trastornos de ansiedad, tratornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y trastornos del estado de ánimo. La presente invención también se dirige a procedimientos para la preparación de los compuestos descritos aquí y también a métodos para hacer y usar los compuestos como agentes reproductores de la imagen de los receptores D_3 de dopamina.